

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**Impacto da vacinação ou infecção por Covid-19 no painel de reatividade de anticorpos
em pacientes com doença renal crônica na lista de espera para transplante**

LUDMYLLA DE PAULA GUNDIM RESENDE

UBERLÂNDIA - MG

2024

LUDMYLLA DE PAULA GUNDIM RESENDE

**Impacto da vacinação ou infecção por Covid-19 no painel de reatividade de anticorpos
em pacientes com doença renal crônica na lista de espera para transplante**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde.

Orientadora: Dra. Barbara Perez Vogt

Coorientadora: Dra. Nubia da Silva Araújo

UBERLÂNDIA

2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

R433i
2024 Resende, Ludmylla de Paula Gundim, 1994-
Impacto da vacinação ou infecção por Covid-19 no painel de reatividade de anticorpos em pacientes com doença renal crônica na lista de espera para transplante [recurso eletrônico] / Ludmylla de Paula Gundim Resende. - 2024.

Orientadora: Barbara Perez Vogt.

Coorientadora: Nubia da Silva Araújo.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia,
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde.

Modo de acesso: Internet.

Disponível em: <http://doi.org/10.14393/ufu.di.2024.5181>

Inclui bibliografia.

Inclui ilustrações.

1. Ciências médicas. I. Vogt, Barbara Perez, 1986-, (Orient.). II. Araújo, Nubia da Silva, 1980-, (Coorient.). III. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde. IV. Título.

CDU: 61

André Carlos Francisco
Bibliotecário Documentalista - CRB-6/3408



ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Ciências da Saúde				
Defesa de:	Defesa de Dissertação de Mestrado Acadêmico Nº 12/PPGCSAÚDE				
Data:	20.09.2024	Hora de início:	08:00h	Hora de encerramento:	10:30h
Matrícula do Discente:	12212CSD014				
Nome do Discente:	Ludmylla de Paula Gundim Resende				
Título do Trabalho:	Impacto da vacinação ou infecção por COVID-19 na reatividade de anticorpos em pacientes com doença renal crônica na lista de espera para transplante.				
Área de concentração:	Ciências da Saúde				
Linha de pesquisa:	2: Diagnóstico, Tratamento e Prognóstico das Doenças e Agravos à Saúde				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	Avaliação e intervenção em nutrição e capacidade funcional de pacientes com doenças renais				

Reuniu-se em sala virtual, em web conferência, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, assim composta: Professores Doutores: Raquel Aparecida Salustriano Fabreti de Oliveira (FCM-MG), Rafael de Oliveira Resende (UFU) e Barbara Perez Vogt (UFU), orientadora da candidata.

Iniciando os trabalhos o(a) presidente da mesa, Profa. Dra. Barbara Perez Vogt, apresentou a Comissão Examinadora e o candidato(a), agradeceu a presença dos membros da banca, e concedeu a Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação do Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir o senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(às) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):

Aprovada.

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Barbara Perez Vogt, Professor(a) do Magistério Superior**, em 20/09/2024, às 10:41, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Rafael de Oliveira Resende, Tecnologista em Saúde**, em 24/09/2024, às 08:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Raquel Aparecida Salustriano Fabreti de Oliveira, Usuário Externo**, em 26/09/2024, às 18:28, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **5715410** e o código CRC **FA2DB846**.

DEDICATÓRIA

À minha mãe e aos meus avós, por serem minhas maiores inspirações e fonte inesgotável de amor e sabedoria. Ao meu marido, pelo apoio incondicional e parceria em todas as etapas desta jornada. À minha irmã de coração, por sua amizade e força inabalável. E ao meu filho, que me motiva diariamente a ser melhor e a nunca desistir dos meus sonhos.

AGRADECIMENTOS

A Dr^a Bárbara Perez Vogt, minha orientadora, por seu apoio e paciência ao longo de todo este processo. Sua orientação foi essencial para a concretização deste trabalho, e sua confiança em meu potencial me motivou a superar os desafios. Sou profundamente grata por todo o conhecimento compartilhado e pelo exemplo de profissionalismo e comprometimento que você representa.

A minha coorientadora, Dr^a Núbia da Silva Araujo, pelas valiosas contribuições ao longo deste trabalho. Sua orientação técnica, disponibilidade para discutir ideias e esclarecer dúvidas juntamente ao encorajamento foram fundamentais para o desenvolvimento e a qualidade desta pesquisa

Ao Laboratório de Imunologia e Transplantes de Uberlândia – LITU, agradeço pela disponibilização dos dados essenciais para a realização desta pesquisa e por toda contribuição ao meu crescimento acadêmico e profissional.

As colegas de trabalho agradeço por compartilharem comigo as alegrias e desafios dessa jornada, pelo apoio e pelos momentos de descontração que tornaram essa caminhada mais leve.

RESUMO

Introdução: Durante a pandemia da Covid-19, no Brasil, pacientes com doença renal crônica (DRC) em diálise foram priorizados para a vacinação. Estudos anteriores, como na pandemia de gripe H1N1, mostraram que a vacinação de pacientes transplantados renais estava associada ao surgimento de anticorpos anti-HLA. **Objetivo:** Investigar a ocorrência de alteração no padrão de reatividade de anticorpos anti-HLA de pacientes renais crônicos inscritos na lista nacional de transplantes que foram acometidos pela Covid-19 e/ou imunizados. **Método:** Este estudo de coorte retrospectiva incluiu 77 pacientes com DRC em hemodiálise, inscritos na lista de espera para transplante alocados na CNCDO-OESTE e registrados no banco de dados do Laboratório de Imunologia e Transplantes de Uberlândia comparando o painel de reatividade de anticorpos (PRA) antes e após o contato com SARS-CoV-2 (infecção) ou com o antígeno (imunização). O ensaio LABScreen MIXED foi utilizado como triagem, considerando positivo um Mean Fluorescence Intensity (MFI) >300. Ensaios LABScreen SINGLE Antigen HLA Classe I e SINGLE Antigen HLA Classe II identificaram especificidades dos anticorpos anti-HLA IgG em casos positivos. **Resultados:** Não houve diferença significativa nos valores de cPRA entre os momentos (pré: 0,00 (0,00 - 43,01); pós: 0,00 (0,00 - 46,36); $p=0,657$). Porém, houve aumento significativo na porcentagem de casos de cPRA positivo no momento pós infecção e/ou imunização (pré: 32 casos positivos (41,6%); pós: 34 casos positivos (44,2%); $p<0,001$). Dezesesseis pacientes (20,8%) apresentaram aumento no valor final de cPRA, sendo dois casos específicos com alteração expressiva (aumento de 52% e 79% no momento pós-Covid-19). Houve uma mudança de negativo para positivo em 6 casos (7,8%). Dezoito pacientes (23,4%) apresentaram redução do cPRA. Em seis casos específicos, foi observada redução de 20% a 56% no valor de cPRA no momento pós-Covid-19. Dos oito pacientes que apresentaram alterações expressivas, tanto aumento quanto diminuição do cPRA, três tiveram infecção prévia por SARS-CoV-2 e cinco foram imunizados com a vacina AZD1222 (Oxford/ AstraZeneca), além de não apresentarem outros eventos sensibilizantes. Ainda, nesse grupo de 8 pacientes, sexo não foi uma característica importante para essas alterações. Quarenta e três pacientes (55,8%) mantiveram os valores de cPRA. **Conclusão:** Embora tenham sido observadas algumas alterações no perfil de anticorpos após o contato com SARS-CoV-2, essas mudanças não contraindicam a vacinação em pacientes renais crônicos candidatos a transplante, reforçando a importância da imunização neste grupo de risco.

Palavras-Chave: Antígenos de Histocompatibilidade (HLA); Hemodiálise; SARS-CoV-2; Transplante renal; Vacina

ABSTRACT

Introduction: During the COVID-19 pandemic in Brazil, patients with chronic kidney disease (CKD) on dialysis were prioritized for vaccination. Previous studies, such as those in the H1N1 influenza pandemic, showed that vaccination of kidney transplant patients was associated with the emergence of anti-HLA antibodies. **Objective:** To investigate the occurrence of changes in the reactivity pattern of anti-HLA antibodies in chronic kidney patients enrolled in the national transplant list who were affected by COVID-19 and/or immunized. **Method:** This retrospective cohort study included 77 patients with CKD on hemodialysis, enrolled in the transplant waiting list allocated at CNCDO-OESTE and registered in the database of the Immunology and Transplant Laboratory of Uberlândia comparing the panel of antibody reactivity (PRA) before and after contact with SARS-CoV-2 (infection) or with the antigen (immunization). The LABScreen MIXED assay was used as screening, considering a Mean Fluorescence Intensity (MFI)>300 positive. LABScreen SINGLE Antigen HLA Class I and SINGLE Antigen HLA Class II assays identified specificities of anti-HLA IgG antibodies in positive cases. **Results:** There was no significant difference in cPRA values between time points (pre: 0.00 (0.00 - 43.01); post: 0.00 (0.00 - 46.36); $p=0.657$). However, there was a significant increase in the percentage of positive cPRA cases at the time after infection and/or immunization (pre: 32 positive cases (41.6%); post: 34 positive cases (44.2%); $p<0.001$). Sixteen patients (20.8%) showed an increase in the final cPRA value, with two specific cases showing a significant change (increase of 52% and 79% at the time post-Covid-19). There was a change from negative to positive in 6 cases (7.8%). Eighteen patients (23.4%) showed a reduction in cPRA. In six specific cases, a reduction of 20% to 56% in the cPRA value was observed at the time post-Covid-19. Of the eight patients who showed significant changes, both an increase and a decrease in cPRA, three had previous infection with SARS-CoV-2 and five were immunized with the AZD1222 vaccine (Oxford/AstraZeneca), in addition to not presenting other sensitizing events. Furthermore, in this group of 8 patients, gender was not an important characteristic for these changes. Forty-three patients (55.8%) maintained the cPRA values. **Conclusion:** Although some changes in the antibody profile were observed after contact with SARS-CoV-2, these changes do not contraindicate vaccination in chronic kidney patients who are candidates for transplantation, reinforcing the importance of immunization in this risk group.

Keywords: Histocompatibility antigens (HLA); Hemodialysis; SARS-CoV-2; Kidney transplantation; Vaccine

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Fluxograma de inclusão de participantes no estudo.....	28
Figura 2: Distribuição dos pacientes em relação aos testes para avaliação de anticorpos anti-HLA empregados.....	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Síntese das publicações avaliando os efeitos da vacinação no padrão de resposta imunológica de pacientes candidatos a transplante renal..... 19

ARTIGO

Tabela 1: Características demográficas e clínicas da amostra incluída 31

Tabela 2: Comparação entre momentos pré e pós infecção e/ou imunização. 32

Tabela 3: Caracterização dos pacientes que apresentaram alteração nos valores de cPRA após contato com o vírus SARS-CoV-2..... 34

Tabela 4: Especificidades com apresentação de novos alelos anti-HLA - Classe I e Classe II em ordem de frequência.....35

Tabela S1: Comparação das especificidades do ensaio MIXED entre os momentos pré e pós infecção e/ou imunização.....42

Tabela S2: Comparação das especificidades do ensaio SINGLE I entre os momentos pré e pós infecção e/ou imunização.....43

Tabela S3: Comparação das especificidades do ensaio SINGLE II entre os momentos pré e pós infecção e/ou imunização.....48

LISTA DE ABREVIACOES E SIGLAS

APC: Antigen- Presenting Cells

CNCDO: Central de Notificação, Captação e Distribuico de órgãos

cPRA: Calculated Antibody Reactivity Panel

dnDSA: *De novo donor-specific HLA antibodies*

DRC: Doena Renal Crnica

DSA: *Donor Specific Antibody;*

HLA: *Human Leukocyte Antigen*

iDSA: *Immunodominant HLA specific antibody*

LITU: Laboratrio de Imunologia e Transplante de Uberlândia

MFI: *Mean Fluorescence Intensity*

MHC: Major Histocompatibility Complex

mRNA: RNA mensageiro

PNI: Programa Nacional de Imunização

PRA: Panel Reactive Antibodies

TNF: Fator de Necrose Tumoral

SNT: Sistema Nacional de Transplantes

PCR: Reação em cadeia da polimerase

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	12
3	COVID-19	12
	VACINAS CONTRA A COVID-19	13
	DOENÇA RENAL CRÔNICA (DRC) E TRANSPLANTE RENAL	14
	COMPLEXO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDADE – HLA	15
	EFEITO DA VACINAÇÃO SOBRE PAINEL DE REATIVIDADE DE ANTICORPOS DE PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA	18
4	JUSTIFICATIVA	22
5	PROBLEMA, HIPÓTESE E PERGUNTA DE PESQUISA	22
6	OBJETIVO GERAL	22
7	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	23
8	ARTIGO ORIGINAL	24
9	RESUMO	25
10	INTRODUÇÃO	26
11	MATERIAIS E MÉTODOS	27
	Desenho de estudo	27
	Pacientes	27
	Teste de anticorpos anti-HLA	29
	Análise estatística	30
12	RESULTADOS	31
13	DISCUSSÃO	36
14	REFERÊNCIAS	39
15	MATERIAL SUPLEMENTAR	44
16	REFERÊNCIAS	58
	ANEXO 1	65

INTRODUÇÃO

Com o avanço da doença Covid-19, causada pelo novo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), o número de pessoas contaminadas tem sido cada vez maior. De acordo com a Organização Mundial de Saúde, um total de 37.519,960 casos foram confirmados no Brasil desde o início da pandemia em dezembro de 2019. Essa doença é altamente contagiosa, e pode apresentar-se tanto de forma assintomática quanto mais intensa e grave de acordo com cada indivíduo (QUEIROZ; MARQUES, 2020; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2024).

Pacientes portadores de doença renal crônica (DRC) são um dos principais grupos de risco para a Covid-19. Muitos pacientes, apresentam outras doenças crônicas, como diabetes mellitus e hipertensão arterial além da DRC, o que os tornam mais vulneráveis (PECLY et al., 2021).

A vacinação coletiva da população é a melhor forma de reduzir e combater a proliferação do vírus em situações pandêmicas. Porém, em portadores de DRC essa imunização pode resultar em alterações da resposta imunológica contra antígenos do Sistema de Antígenos Leucocitários Humanos (HLA – Human Leukocyte Antigen) impactando diretamente sobre a efetividade de um possível transplante ou até mesmo comprometer a sobrevida de um enxerto já transplantado (MARTINS; SANTOS; ÁLVARES, 2019; SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES, 2020)

Neste trabalho, painéis de reatividade de anticorpos (PRA) pré e pós infecção pelo SARS-CoV-2 (em resposta a uma infecção natural ou a um estímulo vacinal) foram comparados para avaliar a influência da infecção ou vacinação sobre o estado imunológico de pacientes candidatos a transplante renal.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

COVID-19

O SARS-CoV-2 é um novo beta-coronavírus pertencente à família viral dos *Coronaviridae*, identificado pela primeira vez em um surto de casos de pneumonia na cidade de Wuhan, China, em dezembro de 2019 (CUI; LI; SHI, 2019; VIEIRA; EMERY; ANDRIOLO, 2020; XIE et al., 2020). A doença causada por esse vírus foi denominada Covid-

19, e a pandemia da Covid-19 foi declarada em março de 2020. Mais de 700 milhões de casos foram confirmados e mais de 7 milhões de mortes ocorreram no mundo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2024). A Covid-19 é caracterizada por sua alta transmissibilidade e rápida disseminação, pois pode ser transmitida facilmente por gotículas de secreção de muco respiratório, e contato direto com pessoa contaminada (ALSHARIF; QURASHI, 2021).

A resposta imunológica produzida pelo combate ao vírus, ocorre em uma cascata de reações celulares causadas pela liberação aumentada de citocinas, que são produzidas pelo sistema imune inato (imunidade natural - primeira defesa), e responsáveis pela inflamação e recrutamento das células do sistema imune adquirido (segunda defesa - produção de anticorpos). A resposta inflamatória tem a finalidade de identificar, isolar, neutralizar e eliminar antígenos nocivos ao organismo, abrangendo elementos celulares e humorais que atuam coordenadamente frente a um agente infeccioso (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2008).

A taxa de letalidade para Covid-19 está fortemente relacionada com a idade, estado de doença pré-existente e condições imunológicas. Idosos e pessoas cardiopatas, hipertensos, com doenças pulmonares, DRC ou comprometidos imunologicamente, possuem maiores chances de desenvolverem a forma grave da doença e de morte (LIU et al., 2020; GAO et al., 2021; MARTINS et al., 2021).

Embora não tenha sido listada nos relatórios iniciais como um fator de risco para Covid-19 grave, a DRC surgiu como a comorbidade mais prevalente que aumenta o risco de Covid-19 grave. O risco aumenta à medida que a taxa de filtração glomerular diminui, com o maior risco em pacientes em terapia de substituição renal. Por isso, foi fundamental a vacinação dos pacientes em todos os estágios da DRC, incluindo diálise e transplante (ERA-EDTA COUNCIL; ERACODA WORKING GROUP, 2021).

VACINAS CONTRA A COVID-19

As vacinas são compostos imunobiológicos produzidos em laboratórios que têm como principal função ativar o sistema imunológico contra diferentes tipos de agentes infecciosos, como bactérias e vírus, estimulando a produção de anticorpos específicos e criando uma memória imunológica, em que células T e células B são ativadas. Assim, a

imunidade é induzida contra futuras infecções pelo mesmo microrganismo (BALLALAI, 2016; SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES, 2020).

A vacinação é uma das intervenções mais custo-efetivas e seguras, capaz de proporcionar tanto a proteção individual como a proteção coletiva da população contra infecções (MARTINS; SANTOS; ÁLVARES, 2019).

Desde o início da pandemia, o foco das pesquisas tem sido a busca por uma vacina eficaz contra a Covid-19. No ano de 2021 existiram mais de 200 vacinas em estudos, sendo mais de 100 em fase de experimentação em humanos (estudos clínicos) e 14 aprovadas no mundo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021).

No Brasil, apenas quatro vacinas contra a Covid-19 foram autorizadas para uso pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Esses imunizantes foram desenvolvidos a partir de técnicas diferentes. São elas: BNT162b2 (Pfizer-Biontech), que se baseia na tecnologia de RNA mensageiro; CoronaVac (Butantan), que utiliza a tecnologia de vírus inativado; Ad26 (Janssen) que se utiliza da tecnologia de vetor viral, e AZD1222 (Oxford/ AstraZeneca), cuja tecnologia empregada também é o uso de vetor viral (BRASIL, 2021).

Segundo o Programa Nacional de Imunização (PNI), indivíduos com DRC em diálise se enquadram nos grupos com maior risco para agravamento e óbito pela Covid-19, e portanto, foram classificados em grupo prioritário, e receberam a primeira dose a partir de maio de 2021. De acordo com recomendações da Sociedade Brasileira de Nefrologia, não há uma vacina específica a ser distribuída para este grupo. Portanto, os pacientes com DRC em diálise receberam a vacina contra Covid-19 que estava disponível na rede de saúde (BRASIL, 2021; SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2021).

DOENÇA RENAL CRÔNICA (DRC) E TRANSPLANTE RENAL

A DRC é definida como a presença de anormalidades estruturais ou funcionais nos rins, com uma duração de no mínimo 3 meses, e que traz implicações para a saúde (KDIGO 2024)., causando perda progressiva e irreversível da função renal. As causas principais são diabetes mellitus tipo 1 ou tipo 2, hipertensão arterial sistêmica, obesidade e histórico familiar (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2019). Sua manifestação inicial pode ser silenciosa ou inespecífica, causando um diagnóstico tardio, quando o funcionamento dos rins já está

comprometido, sendo necessário tratamento de diálise ou transplante renal (BASTOS; KIRSZTAJN, 2011; MORSCH; VERONESE, 2011).

Aproximadamente 13 milhões de pessoas no Brasil (população adulta) são portadoras de algum grau de DRC. Portanto, a DRC é considerada um problema de saúde pública devido à sua grande incidência e prevalência no mundo, e do seu significativo impacto na morbimortalidade das pessoas acometidas. A DRC é classificada em estágios, baseados na taxa de filtração glomerular. Nos estágios 1 a 2, há uma redução leve da taxa de filtração glomerular. Os estágios 3 a 4 incluem uma redução moderada a grave, enquanto no estágio 5, há necessidade de terapia renal substitutiva, podendo haver indicação de transplante renal (KDIGO, 2024).

Após o período de 90 dias contados do início do tratamento dialítico, os serviços de diálises devem apresentar ao paciente apto ou ao seu representante legal, a opção de inscrição em uma equipe transplantadora (Setor de Transplante). Esta equipe é responsável por encaminhar toda documentação à Central de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos (CNCDO) para a inscrição do receptor em lista de espera para doação de órgão de doador cadáver (BRASIL, 2014).

O transplante renal é a terapia renal substitutiva mais custo efetiva no tratamento da DRC e capaz de oferecer uma melhor qualidade de vida ao paciente. Segundo a legislação (Lei n.0 10.211 e Lei n.0 9.434/97), o transplante renal pode ser realizado a partir de doadores vivos ou doadores falecidos (BRASIL, 2009; FARIAS; MENDONÇA, 2009; GARCIA et al, 2017; CORDEIRO et al., 2020).

Para a realização do transplante com doador falecido, é necessário que o possível receptor esteja com cadastro ativo e informações imunológicas atualizadas no Sistema Nacional de Transplantes (SNT). O SNT é coordenado pelo Ministério da Saúde e é responsável pela regulamentação, controle e monitoramento do processo de doação e transplantes de órgãos realizados no país, juntamente com as CNCDOs (BRASIL, 2009; BRASIL, 2020)

COMPLEXO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDADE – HLA

Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC – Major Histocompatibility Complex), é um grupo de genes comum a todos os vertebrados e tem grande importância no

sistema imunológico e na determinação biológica de cada indivíduo. Em seres humanos, este complexo recebe o nome de Antígenos Leucocitários Humanos (HLA – Human Leukocyte Antigen). São herdados dos pais, estão localizados no braço curto do cromossomo 6 e são altamente polimórficos e sua frequência varia entre grupos étnicos e raciais (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2008; CASTRO JR; GREGIANIN; BRUNETTO, 2001; TORESAN, 2007; TORRES; MORAES, 2011).

Os genes HLA são classificados em três classes: Região de Classe I: A região de classe I é constituída pelos loci HLA-A, HLA-B e HLA-C, apresentam diversos alelos HLA e estão presentes em todas as células nucleadas. São responsáveis por apresentar os peptídeos de antígenos intracelulares encontrados aos linfócitos T CD8⁺ (células T citotóxicas), que combatem células cancerígenas ou infectadas por vírus ou bactérias (CHOO, 2007; OLIVEIRA, 2002). Região de Classe II: A região de classe II está dividida nos loci HLA-DR, HLA-DP e HLA-DQ. São genes de expressão restrita, encontrados em células apresentadoras de antígenos APC (antigen-presenting cells) (SOUZA, 2009). Atuam contra patógenos extracelulares e os apresentam ao linfócito T CD4⁺ (células T auxiliares), responsáveis pela ativação de outras células do sistema imune podendo levar à produção de anticorpos (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2008). Região de Classe III: Está localizada entre a Classe I e Classe II, cujos genes codificam proteínas do sistema complemento (C2, C4, FATOR B) e pelo fator de necrose tumoral (TNF). As proteínas produzidas a partir dos genes de classe III estão envolvidas na inflamação e outras atividades do sistema imunológico (TORESAN, 2007).

Os genes HLA, são os responsáveis por controlar a resposta imune apresentando peptídeos “próprios” e “não-próprios” aos linfócitos T, e funcionam como aloantígenos, sendo o principal causador de rejeição de enxertos. Ou seja, a compatibilidade das moléculas de HLA entre receptor e doador é um dos principais fatores que influenciam no sucesso em transplantes de órgãos sólidos e transplantes de tecidos (CASTRO JR; GREGIANIN; BRUNETTO, 2001; CHOO, 2007; ERLICH; OPELZ; HANSEN, 2001; SABOYA et al., 2010)

Diversos testes laboratoriais são periodicamente realizados para reduzir o risco de rejeição em transplantes. Dentre eles, destaca-se a tipagem HLA do receptor e do doador, a prova cruzada pré-transplante e a pesquisa de anticorpos pré-formados contra um painel de antígenos HLA (Panel Reactive Antibodies ou PRA) (BRASIL, 2009).

A tipagem HLA é realizada através da técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR). Este teste é fundamental para definir a compatibilidade entre doador e receptor. O reconhecimento do HLA ocorre por meio da identificação individual de grupos alélicos ou alelos específicos a partir da molécula de DNA (CASSIANO, 2017; TORESAN, 2007). A prova cruzada pré-transplante é realizada para verificar se o receptor tem anticorpos pré-formados contra o potencial doador e se estes são capazes de causar rejeição. Independentemente do grau de sensibilização do receptor, este teste é fundamental, e usado para observar a reatividade in vitro dos linfócitos do doador com o soro do receptor (CASSIANO, 2017).

O teste de PRA é um método empregado mundialmente para avaliar o grau de sensibilização dos pacientes. É muito sensível e específico, e seu resultado permite determinar quais são as moléculas anti-HLA reconhecidas pelos anticorpos do receptor (DUBOIS et al., 2002; SOUZA, 2009). Em geral, a metodologia consiste em testar o soro do paciente com o maior número de antígenos HLA de Classe I e II. O soro que reage contra a maioria dos antígenos do painel, possui um alto valor de PRA, indicando que o paciente apresenta alto nível de sensibilização aos antígenos HLA (DUBOIS et al., 2002; SABOYA et al., 2010).

Durante a análise do teste de PRA é possível identificar os antígenos HLA não aceitáveis de acordo com seus valores e fluorescência, indicando assim o nível de sensibilização do paciente. A sensibilização do paciente é classificada em: não sensibilizado (cPRA = 0%), sensibilizado (cPRA até 79%) e hipersensibilizado (cPRA >80%). Essa classificação reflete o percentual de anticorpos reativos e indica a probabilidade de o paciente possuir anticorpos contra uma fração dos antígenos HLA presentes na população de doadores (LIEBER et al., 2007; SINGH et al., 2003).

As causas mais comuns de sensibilização aos antígenos HLA ocorrem devido a transfusões, gestações, infecções, vacinas e transplantes prévios. A presença de anticorpos anti-HLA pré-transplante é um importante fator de risco para a rejeição e falência do enxerto (MANSOUR et al., 2001; SCORNIK et al., 1984).

EFEITO DA VACINAÇÃO SOBRE PAINEL DE REATIVIDADE DE ANTICORPOS DE PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA

Roll et al (2021), em estudo com dezoito pacientes com DRC hipersensibilizados (cPRA>80%), não observaram alterações ou surgimento de novos antígenos HLA e MFI (*Mean Fluorescence Intensity*) específicos após infecção pelo Covid-19. Apenas alterações nos valores de cPRA foram observadas, mas segundo os autores, estas alterações não foram capazes de causar danos e/ou rejeição em um transplante. Johnson et al (2022), avaliaram candidatos em lista de espera para transplante que testaram positivo para anticorpos SARS-CoV-2. Alterações no PRA no momento da soroconversão de 19 pacientes foram examinados. Cada amostra positiva para SARS-CoV-2 foi comparada à amostra imediatamente anterior à soroconversão. Em ambos os estudos, entre os candidatos hipersensibilizados, não houve alteração consistente na especificidade do anticorpo HLA. Os pacientes foram examinados em um nível individual, e não houve alteração sustentada na especificidade do anticorpo associada à soroconversão (ROLL et al., 2021; JOHNSON et al., 2022).

Com a pandemia da Covid-19, e o reconhecimento que os pacientes com doença renal crônica pertenciam ao grupo de risco, houve a necessidade urgente da vacinação dessa população. Vacinas são geralmente consideradas eventos sensibilizantes na população transplantada renal. Com isso, foram desenvolvidos alguns estudos avaliando os efeitos da vacinação no padrão de resposta imunológica dessa população.

O primeiro relato de caso apontando alterações no PRA associadas com a vacinação contra Covid-19 em paciente na lista de espera para transplante renal foi publicado em 2021 (XU et al, 2021). Um paciente em lista de espera para o segundo transplante renal apresentou aumento no PRA classe II de 20% para 37% com um novo padrão HLA-DR7 pronunciado após duas doses da vacina BNT162b2 (XU et al, 2021). Outros relatos e estudos foram publicados subsequentemente (ABU-KHADER et al.,2021; KUMAR et al., 2021; WIJTVLIET et al., 2022; ZAHRADKA et al., 2022; ABU-KHADER et al., 2023; IMHOF et al., 2024) a maioria sem mudanças expressivas no PRA. No entanto, é importante destacar que a maior parte desses estudos incluí uma amostra pequena de pacientes que receberam números diferentes de doses de vacina. Além disso, todos os estudos avaliaram o efeito de vacinas de mRNA. Apenas um estudo também avaliou o efeito de vacina com tecnologia baseada no vetor viral (ABU-KHADER et al, 2023). A síntese dessas publicações está na tabela 1.

Tabela 1: Síntese das publicações avaliando os efeitos da vacinação no padrão de resposta imunológica de pacientes candidatos a transplante renal

Autor e ano	País	Vacina	Desenho de estudo e população	Principais achados
Abu-Khader et al, 2021	Canadá	mRNA BNT162b2	Relato de caso com 1 paciente em lista de espera para transplante renal.	Dezoito dias após o paciente receber a primeira dose da vacinação, dnDSA contra B57 (MFI 12211) e não-DSA de novo contra B58 (MFI 10920) foram detectados no teste final para transplante com cPRA de 9%.
Kumar et al, 2021	Estados Unidos	mRNA (sem especificação). 14 (82%) candidatos completaram as duas doses da vacina antes da última verificação PRA, enquanto os 3 (18%) restantes receberam transplante de rim após a primeira dose da vacina.	17 candidatos adultos para transplante renal na lista de espera do centro.	PRA de classe I e II permaneceram inalterados após 86 (20-188) dias da vacinação. Os pacientes que tinham um PRA de Classe II >20% com um idDSA mediano de 1000 MFI permaneceram inalterados após a segunda dose de vacina. 14 candidatos foram submetidos a transplante renal bem-sucedido.

Wijtvliet et al, 2022	Bélgica	BNT162b2 or ou mRNA-1273	<p>Estudo prospectivo, intervencionista, longitudinal, multicêntrico.</p> <p>28 receptores de transplante renal, 30 pacientes em hemodiálise,</p> <p>25 pacientes em diálise peritoneal e 31 controles.</p>	<p>1 paciente transplantado e 1 paciente em DP com anti-HLA classe I negativos passaram a ser positivos após a vacinação. Em relação a anti-HLA classe II, nenhum paciente apresentou alteração de negativo para positivo.</p> <p>A proporção de pacientes com anticorpos anti-HLA detectáveis foi semelhante antes e depois da vacinação. Após a vacinação, não houve padrão em anticorpos anti-HLA detectados adicionalmente ou nos níveis de anticorpos pré-existentes. 9 indivíduos desenvolveram 16 novos anticorpos anti-HLA com um aumento mediano não relevante no MFI.</p> <p>Nenhum dos receptores de transplante renal incluídos desenvolveu rejeição após 2 doses da vacina.</p>
Zahradka et al, 2022	República Tcheca	mRNA (sem especificação).	<p>Estudo observacional retrospectivo.</p> <p>146 candidatos em lista de espera que receberam 2 doses da vacina de mRNA e 121 candidatos não vacinados</p>	<p>Um aumento na sensibilização foi observado em candidatos após a vacinação.</p> <p>Não houve aumento no PRA medido após a vacinação.</p> <p>Em candidatos hipersensibilizados, não houve aumento da MFI média de anticorpos anti-HLA de classe I e classe I e do cPRA.</p>

Abu-Khader et al, 2023	Canadá	BNT162b2, mRNA-1273, AZD1222 ou ChAdOx1-S.	Estudo de coorte prospectiva. 103 pacientes com doença renal em estágio terminal na lista de espera para transplante que receberam 1 a 3 doses de vacina.	Nenhuma alteração significativa no cPRA foi observada após a vacinação. Dois pacientes (1,9%) desenvolveram anticorpos anti-HLA de novo de classe I ou II. Nesses dois pacientes, o cPRA mudou de 0% para 9% e de 63% para 90% após a vacinação. Ambos os pacientes receberam a vacina mRNA BNT162b2.
Imhof et al, 2024	Holanda	Duas doses de mRNA-1273	21 pacientes com DRC estágios 4 e 5, 26 pacientes em diálise e 55 transplantados.	Após duas doses de vacina, nenhum anticorpo HLA de novo foi detectado nos grupos. Somente em transplantados com anticorpos HLA pré-existent, alguns indivíduos apresentaram alterações consideráveis.

Abreviações: HLA: *Human Leukocyte Antigen*; cPRA: Paineis de Reatividade de Anticorpos Calculado; DSA: *Donor Specific Antibody*; MFI: *Mean Fluorescence Intensity*; iDSA: *Immunodominant HLA specific antibody*; dnDSA: *De novo donor-specific HLA antibodies*

JUSTIFICATIVA

A presença de anticorpos direcionados ao sistema HLA de pacientes inscritos na lista nacional de transplantes é fato preocupante pois serve como alerta para piores desfechos no transplante renal, como uma possível rejeição seja ela hiperaguda, aguda ou crônica. A ativação clonal da resposta imune à patógenos pode agir de forma não intuitiva sobre a produção de anticorpos direcionados aos alelos de histocompatibilidade alterando mesmo que de forma momentânea a resposta de um indivíduo à enxertos.

Tendo em vista a forte ativação do sistema imune diante da infecção pelo SARS-CoV-2 bem como a expansão clonal da resposta vacinal, faz-se necessária a avaliação do impacto destes fatores sobre o quadro imunológico dos pacientes inscritos na lista nacional de receptores de órgãos.

PROBLEMA, HIPÓTESE E PERGUNTA DE PESQUISA

Dada a pandemia da Covid-19, praticamente todos os pacientes em hemodiálise inscritos para transplante renal entraram em contato com o vírus SARS-CoV-2, seja de forma direta pelo contágio, ou indireta através da vacinação, o que pode causar alterações no PRA, e consequentemente, na resposta de um indivíduo ao transplante renal.

Portanto, a pergunta que motiva o presente estudo é: “o contato com o vírus SARS-CoV-2, seja de forma direta pelo contágio ou indireta através da vacinação, é capaz de desenvolver alterações imunológicas em indivíduos com DRC em espera de um transplante de órgãos?”.

A hipótese do presente estudo é que haja um aumento nos valores de PRA, ou seja, aumento do grau de sensibilização, após infecção ou imunização contra Covid-19.

OBJETIVO GERAL

Investigar a ocorrência de alteração no padrão de reatividade de anticorpos anti-HLA de pacientes renais crônicos inscritos na lista nacional de transplantes que foram acometidos pela Covid-19 e/ou imunizados.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Comparar as especificidades de anticorpos anti-HLA classe I e classe II antes e após contato dos pacientes com o vírus SARS-COV-2 seja por infecção natural ou imunização;

Avaliar alterações na intensidade de fluorescência de anticorpos anti-HLA pré-formados nos pacientes em lista após contato com vírus SARS-COV-2.

ARTIGO ORIGINAL

Título: “Impacto da vacinação ou infecção por Covid-19 no painel de reatividade de anticorpos em pacientes com doença renal crônica na lista de espera para transplante”

Artigo escrito de acordo com as normas da revista Scientific Reports (fator de impacto JCR 2023 4,6, Qualis A1), disponíveis em: <https://www.nature.com/srep/>

Impacto da vacinação ou infecção por Covid-19 no painel de reatividade de anticorpos em pacientes com doença renal crônica na lista de espera para transplante

Ludmylla de Paula Gundim Resende ^{1,2}, Nubia da Silva Araújo ¹, Barbara Perez Vogt²

Afiliações: ¹ Laboratório de Imunologia e Transplantes de Uberlândia, Uberlândia, Brasil. ² Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia, Brasil.

RESUMO

Durante a pandemia de Covid-19, no Brasil, pacientes com doença renal crônica (DRC) em diálise foram priorizados para a vacinação. Estudos anteriores, como na pandemia de gripe H1N1, mostraram que a vacinação de pacientes transplantados renais estava associada ao surgimento de anticorpos anti-HLA. Portanto, este estudo investigou alterações no painel de reatividade de anticorpos (PRA) de pacientes com DRC em hemodiálise, inscritos para transplante, que foram acometidos e/ou imunizados contra Covid-19. Estudo de desenho observacional, longitudinal e retrospectivo. O ensaio LABScreen MIXED foi utilizado como triagem, considerando positivo um Mean Fluorescence Intensity (MFI)>300. Ensaios LABScreen SINGLE Antigen HLA Classe I e SINGLE Antigen HLA Classe II identificaram especificidades dos anticorpos anti-HLA IgG em casos positivos. Foram incluídos 77 pacientes (idade média de 54,5 anos, 53,2% sexo masculino). Valores de cPRA não apresentaram alteração significativa entre os momentos, mas houve um aumento na frequência de casos de cPRA positivos no momento pós. Dezesesseis pacientes (20,8%) apresentaram aumento no valor final de cPRA, sendo dois casos específicos com alteração expressiva. Por outro lado, 18 pacientes (23,4%) apresentaram redução do cPRA.

Palavras-chave: Antígenos de Histocompatibilidade (HLA); Hemodiálise; SARS-CoV-2; Transplante renal; Vacina.

INTRODUÇÃO

O SARS-CoV-2 é um beta-coronavírus identificado na cidade de Wuhan, China, em dezembro de 2019 (1,2), e declarada pandemia da Covid-19 em março de 2020 (3). É caracterizado por alta transmissibilidade e rápida disseminação, com taxa de letalidade fortemente relacionada com idade avançada, comorbidades pré-existentes e condições imunológicas (4,5). Portanto, pacientes com doença renal crônica (DRC) são um dos principais grupos de risco para a Covid-19(6).

A imunização por meio de vacinas é uma das intervenções mais custo-efetivas e seguras, capaz de proporcionar tanto proteção individual como proteção coletiva contra infecções (7). A principal função da vacinação é estimular a produção de anticorpos e criar uma memória imunológica, em que células T e células B são ativadas (8,9). A ativação clonal da resposta imune a patógenos, como o SARS-CoV-2, pode influenciar a produção de anticorpos direcionados aos antígenos de histocompatibilidade (HLA) (10).

O sistema de antígenos leucocitários humanos (HLA, do inglês *Human Leukocyte Antigen*) desempenha um papel fundamental no sistema imunológico. É responsável pelo reconhecimento de antígenos e pela regulação da resposta imune. Localizados no cromossomo 6, os genes HLA codificam proteínas que se expressam na superfície das células e que são essenciais para a apresentação de peptídeos antigênicos às células T. Essa interação é crucial para a detecção e eliminação de patógenos, bem como para a modulação da resposta imunológica em processos como a rejeição de transplantes, doenças autoimunes e a defesa contra infecções (10–14).

Pacientes com DRC inscritos em lista de transplantes são periodicamente submetidos ao exame de painel de reatividade de anticorpos (PRA), para avaliar o grau de sensibilização imunológica e determinar quais são as moléculas anti-HLA reconhecidas pelos anticorpos presentes em seu organismo (14–16). A presença de anticorpos direcionados ao sistema HLA é um fator preocupante, pois pode estar associada a piores desfechos no transplante renal, como rejeição hiperaguda, aguda ou crônica (17,18).

A potencial indução de anticorpos anti-HLA como resultado da vacinação sempre foi motivo de preocupação em receptores de transplantes (19). Durante a pandemia de gripe H1N1 em 2009, a vacinação generalizada de pacientes transplantados renais foi relacionada ao surgimento de anticorpos anti-HLA e à ocorrência de rejeição mediada por anticorpos em pacientes com DRC em diálise (19,20).

Com a pandemia da Covid-19, no Brasil, os pacientes com DRC em diálise foram alocados no grupo prioritário para vacinação no Programa Nacional de Imunização (PNI) (21). Portanto, praticamente todos os pacientes em hemodiálise inscritos para transplante renal entraram em contato com o vírus SARS-CoV-2, seja de forma direta pelo contágio, ou indireta através da vacinação. A vacinação pode causar alterações na resposta imunológica desses indivíduos, o que pode afetar os resultados de um potencial transplante. As evidências sobre a mudança na produção de anticorpos Anti-HLA após contato com o vírus SARS-CoV-2 em pacientes em diálise e/ou pós-transplante ainda são escassas. Estudos recentes sugeriram que o contato com o vírus SARS-CoV-2, seja por meio de vacinação ou infecção, não altera significativamente o perfil imunológico pré-existente (DSA - *Donor Specific Antibody*) de pacientes candidatos a transplante renal (22,23). Duas publicações de relatos de caso descrevem pacientes candidatos ao transplante renal que receberam vacinação contra Covid-19 e apresentaram alterações de HLA (24,25). Estudos observacionais não mostraram alterações semelhantes em pacientes em diálise candidatos a transplante renal (24,26–30).

Portanto, este estudo teve como objetivo investigar a ocorrência de alteração no PRA de pacientes com DRC em hemodiálise inscritos na lista nacional de transplantes que foram acometidos pela Covid-19 e/ou imunizados contra Covid-19.

MATERIAIS E MÉTODOS

Desenho de estudo

Trata-se de um estudo de coorte retrospectiva que incluiu pacientes com DRC em hemodiálise, inscritos na lista de espera para transplante alocados na CNCDO-OESTE e registrados no banco de dados do Laboratório de Imunologia e Transplantes de Uberlândia (LITU). Foram comparados os resultados dos testes de PRA realizados em 2019 (momento pré-infecção e/ou imunização) com os resultados dos testes realizados durante a pandemia de Covid-19, nos anos de 2020 e 2021 (momento pós-infecção e/ou imunização).

Pacientes

Foram incluídos apenas pacientes em hemodiálise, com cadastro ativo na lista de espera para transplante até o ano de 2022, e com acompanhamento de PRA pelo Laboratório LITU, que foram imunizados contra Covid-19 e/ou tiveram infecção por Covid-19 durante o

período da pandemia do SARS-CoV-2 (2020 e 2021). Dos 403 pacientes com cadastro ativo no ano de 2022, apenas 77 apresentaram informações sobre exposição ao vírus, seja por infecção ou imunização. Um total de 326 pacientes não foram incluídos do estudo devido à falta de dados sobre exposição ao vírus ou por terem a data de inscrição na lista de espera posterior ao período de coleta de dados selecionado (Figura 1).

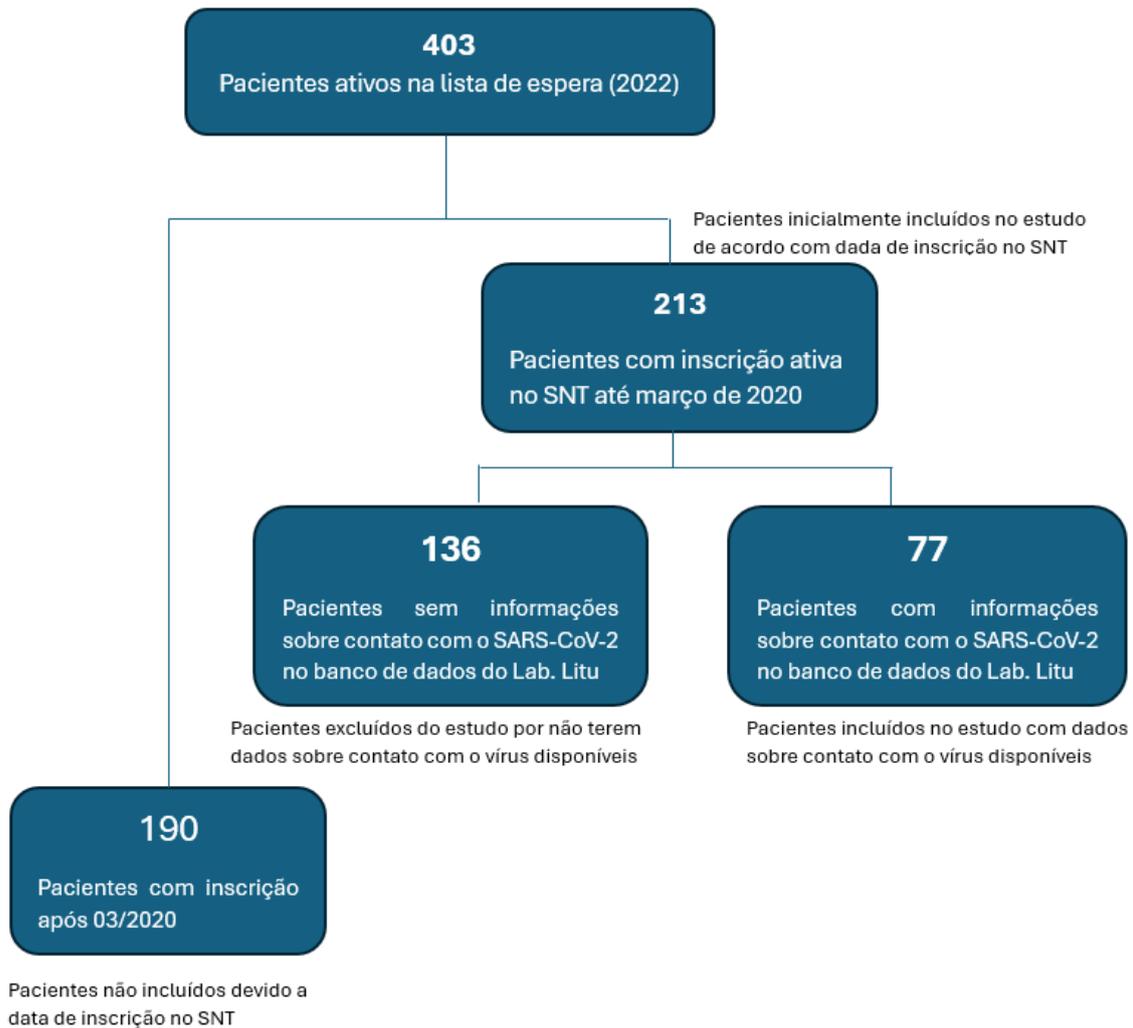


Figura 1: Fluxograma de inclusão de participantes no estudo

Dados demográficos e clínicos, como, idade, sexo, raça, foram coletados a partir do banco de dados do LITU. Os dados como número de gestações, transfusões sanguíneas pré vacinação e transplante prévio foram considerados como fatores de confusão.

O protocolo de estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia (CAAE: 59305122.10000.5152). Por se tratar de estudo retrospectivo

baseado em coleta de dados de prontuário, não houve contato direto com os pacientes. Ainda, como poderia haver impossibilidade de contato com pacientes devido a alteração de local de diálise ou óbito, a assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido foi dispensada.

Teste de anticorpos anti-HLA

As amostras de soro de todos os pacientes foram submetidas ao teste de PRA utilizando os ensaios LABScreen Mixed Class I & II (LSM12) (Thermo Fisher Scientific Inc, CA, USA), *Solid Phase Immunoassay Single Antigens Beads Class I* (LABScreen SINGLE I - LS1A04) (Thermo Fisher Scientific Inc, CA, USA) e *Solid Phase Immunoassay Single Antigens Beads Class II* (LABScreen SINGLE II - LS2A01) (Thermo Fisher Scientific Inc, CA, USA). Estes ensaios consistem em um painel de beads, codificadas com múltiplos antígenos anti-HLA de classe I e classe II, visando identificar anticorpos da classe IgG. Os ensaios LABScreen são reconhecidos pela sua confiabilidade, consistência e alta sensibilidade, sendo considerados o padrão ouro na detecção de anticorpos HLA. A interpretação dos resultados foi realizada pelo software HLA Fusion (Thermo Fisher Scientific Inc., One Lambda Inc.)

O ensaio LABScreen MIXED foi utilizado como triagem. Para os casos considerados positivos (*Mean Fluorescence Intensity* - MFI >300), os ensaios LABScreen SINGLE I e SINGLE II foram realizados, a fim de identificar as especificidades dos anticorpos anti-HLA IgG. O valor de corte considerado foi de MFI>300 para reações que foram justificadas através da análise de epítomos específicos e verificados. Essas reações são consideradas verdadeiras, porém são reações com baixo impacto nos transplantes. Entretanto, reações com MFI>300 mas que compartilham epítomo com reações de MFI>1500 devem ser avaliadas cautelosamente, uma vez que ganham força, por compartilharem epítomo com reações fortemente reagente.

Os pacientes com presença de anticorpos anti-HLA antes da Covid-19 (sejam pré-existent ou re-transplante) foram caracterizados com base na evolução dos valores de MFI, sendo considerado significativo quando houve aumento maior que 25% do momento pré infecção e/ou imunização para o momento pós infecção e/ou imunização.

Os valores de cPRA pré infecção e/ou imunização contra Covid-19 foram comparados

com os resultados obtidos no momento pós infecção e/ou imunização contra Covid-19.

Análise estatística

Os dados numéricos foram expressos em média \pm desvio padrão, ou mediana e primeiro e terceiro quartis, ou porcentagens, e para as variáveis categóricas, a frequência foi comparada por teste qui quadrado. Todas as beads dos testes foram classificadas em positivas ou negativas. Foi testada a normalidade de todas as variáveis. A alteração do padrão de reação foi avaliada através da comparação das especificidades entre os momentos pré e pós através do teste de Wilcoxon, assim como anticorpos anti-HLA classe I e classe II pré e pós infecção ou vacinação pela Covid-19 de pacientes com PRA positivo.

A análise das especificidades foi realizada individualmente para cada paciente, comparando os valores de MFI nos momentos pré e pós imunização e/ou infecção, a fim de avaliar se os dados eram estatisticamente significativos.

Nível de significância estatística considerado foi de $p < 0,05$. As análises foram realizadas com o auxílio do software IBM SPSS Statistics V22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

RESULTADOS

Foram incluídos 77 pacientes com DRC em hemodiálise, inscritos na lista de transplantes que haviam recebido pelo menos uma dose da vacina de COVID-19 e/ou tido infecção pelo vírus. Dos 63 pacientes que foram vacinados, 40 receberam AZD1222 (Oxford/AstraZeneca), sete receberam CoronaVac (Butantan), três receberam BNT162b2 (Pfizer-Biontech), um recebeu Ad26 (Janssen) e, em 12 casos a vacina administrada não foi registrada. A idade variou de 25 a 83 anos, e a maioria dos pacientes era do sexo masculino (53,2%). Os demais dados demográficos e clínicos dos pacientes foram descritos na Tabela 1.

Tabela 1: Características demográficas e clínicas da amostra incluída

Característica	n=77
Idade (anos)	54,5 ± 12,6
Sexo masculino [n(%)]	41 (53,2)
Etnia [n(%)]	
Branca	19 (24,7)
Negra	5 (6,5)
Parda	50 (64,9)
Amarela	3 (3,9)
Número de transfusões de sangue pré CO [n(%)]	
Nenhuma	33 (42,8)
1 a 2	29 (37,7)
3 a 4	8 (10,4)
>5	7 (9,1)
Transplante renal prévio [n(%)]	8 (10,4)
Gestação [n(%)]	
1 a 2	20 (55,6)
3 a 4	10 (27,8)
>5	2 (5,6)
Partos [n(%)]	
1 a 2	19 (59,4)
3 a 4	8 (25,0)
>5	2 (6,2)
Abortos [n(%)]	
1 a 2	4 (12,5)
3 a 4	1 (3,1)

Das 77 amostras analisadas, no momento pré infecção/ imunização contra Covid-19, 45 apresentaram valor MFI<300, sendo então consideradas negativas, e 32 foram consideradas positivas (MFI>300). Destes, 12 foram positivos apenas para SINGLE I, 4 apenas para SINGLE II e 16 foram positivos para SINGLE I e II. Já no momento pós infecção/

imunização contra Covid-19, 44 foram negativas e 33 se apresentaram positivas, sendo 14 apenas para SINGLE I, 3 apenas para SINGLE II e 16 para ambos os testes, SINGLE I e II. (Figura 2).

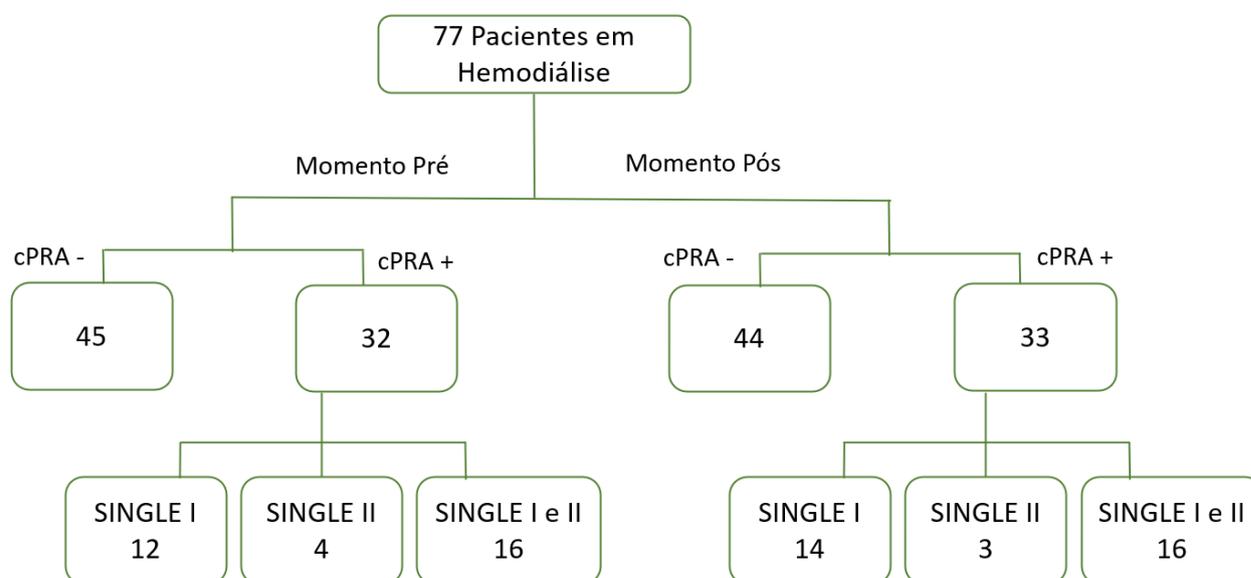


Figura 2: Distribuição dos pacientes em relação aos testes para avaliação de anticorpos anti-HLA empregados.

A tabela 2 apresenta a comparação dos valores de MFI entre os momentos pré e pós infecção/imunização contra a Covid-19. A proporção de *beads* com MFI positivos no teste MIXED foi significativamente maior no momento pós infecção e/ou imunização. Não houve diferença significativa entre as especificidades do ensaio MIXED entre os momentos (Tabela S1). Já nos testes SINGLE I e SINGLE II, a frequência de *beads* com MFI positivos foi significativamente maior no momento pré infecção e/ou imunização.

Tabela 2: Comparação dos valores de MFI dos testes de PRA entre momentos pré e pós infecção e/ou imunização .

Ensaio MIXED (n= 4758 beads)			
	Pré infecção e/ou imunização	Pós infecção e/ou imunização	p
MFI	0,95 (0,47 – 4,5)	1,00 (0,41 – 4,00)	<0,001

MFI positivos [n(%)]	1272 (26,7)	1305 (27,4)	<0,001
MFI negativos [n(%)]	3486 (73,3)	3453 (72,6)	<0,001
Ensaio SINGLE I (n= 2716 beads)			
	Pré infecção e/ou imunização	Pós infecção e/ou imunização	p
MFI	108,00 (1,00 – 2100,5)	86,50 (0,00 – 1381,5)	<0,001
MFI positivos [n(%)]	1102 (40,6)	1016 (37,4)	<0,001
MFI negativos [n(%)]	1614 (59,4)	1700 (62,6)	<0,001
Ensaio SINGLE II (n= 1805 beads)			
	Pré infecção e/ou imunização	Pós infecção e/ou imunização	p
MFI	68,00 (0,00 – 1243,5)	29,00 (0,00 – 797,0)	<0,001
MFI positivos [n(%)]	662 (36,7)	541 (30,0)	<0,001
MFI negativos [n(%)]	1143 (63,3)	1264 (70,0)	<0,001

Abreviações: MFI: *Mean Fluorescence Intensity*

Dados expressos em mediana (1º e 3º quartis) ou n(%)

Dentre os 77 pacientes analisados, 15 apresentaram cPRA >80% no momento pré-Covid-19. Não houve diferença significativa nos valores de cPRA entre os momentos (pré: 0,00 (0,00 - 43,01); pós: 0,00 (0,00 - 46,36); p=0,657). Porém, houve aumento significativo na porcentagem de casos de cPRA positivo no momento pós infecção e/ou imunização (pré: 32 casos positivos (41,6%); pós: 34 casos positivos (44,2%); p<0,001). Dezesesseis pacientes (20,8%) apresentaram aumento no valor final de cPRA, sendo dois casos específicos com alteração expressiva (aumento de 52% e 79% no momento pós-Covid-19). Houve uma mudança de negativo para positivo em 6 casos (7,8%). Dezoito pacientes (23,4%) apresentaram redução do cPRA. Em seis casos específicos, foi observada redução de 20% a 56% no valor de cPRA no momento pós-Covid-19. Dos oito pacientes que apresentaram alterações expressivas, tanto aumento quanto diminuição do cPRA, três tiveram infecção prévia por SARS-CoV-2 e cinco foram imunizados com a vacina AZD1222, além de não

apresentarem outros eventos sensibilizantes. Ainda, nesse grupo de 8 pacientes, sexo não foi uma característica importante para essas alterações. Quarenta e três pacientes (55,8%) mantiveram os valores de cPRA.

A análise de todos os pacientes com alterações no cPRA revelou uma predominância do sexo feminino em ambos os grupos (aumento e redução de cPRA). Em ambos os casos, os principais eventos sensibilizantes identificados foram gestação/parto e transfusões. Além disso, a exposição ao vírus SARS-CoV-2 ocorreu predominantemente por meio da imunização (Tabela 3).

Tabela 3: Caracterização dos pacientes que apresentaram alteração nos valores de cPRA após contato com o vírus SARS-CoV-2.

Característica	Pacientes que apresentaram aumento de cPRA (n = 16)	Pacientes que apresentaram diminuição de cPRA (n = 18)
Sexo [n(%)]		
Feminino	9 (56,3)	11 (61,1)
Masculino	7 (43,7)	7 (38,9)
Evento Sensibilizante [n(%)]		
Gestação/ Parto	9 (100)	11 (100)
Aborto	2 (22,2)	2 (22,2)
Transfusão	8 (50)	16 (88,9)
Tx Prévio	2 (12,5)	2 (11,1)
Contato com SARS-CoV-2[n(%)]		
Imunização	11 (68,7)	11 (61,1)
Infecção	4 (25)	4 (22,2)
Imunização +Infecção	1 (6,3)	3 (16,6)

Das 97 especificidades avaliadas no SINGLE I e 95 especificidades avaliadas no SINGLE II, 53% apresentaram valores de MFI significativamente diferentes entre os momentos, em ambos os ensaios (tabelas suplementares 2 e 3).

Dos 34 pacientes identificados como positivos no momento pós, 28 apresentaram anticorpos anti-HLA prévios, e foram analisados individualmente. Em SINGLE I, 14 pacientes apresentaram redução significativa nos valores de MFI após infecção e/ou imunização, 9 mantiveram os valores de MFI e 5 apresentaram aumento significativo nos valores de MFI. Na análise do SINGLE II, 12 pacientes apresentaram redução significativa nos valores de MFI após infecção e/ou imunização, 7 mantiveram os valores de MFI e nenhum apresentou aumento significativo nos valores de MFI. Quanto ao surgimento de novo anti-HLA, 43 especificidades foram apresentadas como novas em SINGLE I e 5 em SINGLE II (tabela 4).

Tabela 4: Especificidades com apresentação de novos alelos anti-HLA - Classe I e Classe II em ordem de frequência.

ESPECIFICIDADES CLASSE I			ESPECIFICIDADES CLASSE II
B*15:13 (2)	A*36:01	B*49:01	DQA1*05:05 / DQB1*03:19 (4)
B*47:01 (2)	A*66:01	B*51:01	DPA1*01:04 / DPB1*18:01
B*53:01 (2)	A*66:02	B*51:02	DQA1*01:01 / DQB1*06:02
B*59:01 (2)	A*80:01	B*52:01	DQA1*02:01 / DQB1*04:01
A*01:01	B*13:01	B*57:01	DRB1*10:01
A*03:01	B*13:02	B*57:03	
A*11:01	B*15:11	B*58:01	
A*11:02	B*15:16	B*67:01	
A*23:01	B*27:05	B*78:01	
A*24:02	B*27:08	B*82:01	
A*24:09	B*38:01		
A*25:01	B*40:01		
A*32:01	B*40:06		

DISCUSSÃO

Este estudo investigou as alterações no PRA em pacientes com DRC em hemodiálise, inscritos na lista nacional de transplantes, que entraram em contato com o SARS-CoV-2, seja através de infecção ou imunização. Dos 77 pacientes analisados, 16,8% apresentaram uma redução nos valores finais de cPRA, e 7,8% dos casos mudaram de negativo para positivo. Este aumento pode ser atribuído à ativação imunológica desencadeada pela infecção viral, resultando na formação de novos anticorpos anti-HLA através da reatividade cruzada de células T (20,31).

Nossa hipótese surgiu a partir de alterações verificadas durante a rotina do LITU no período da pandemia de Covid-19. Caso semelhante foi observado no ano de 2009, quando ocorreu mundialmente um surto do vírus influenza A, mais conhecido como H1N1. As vacinações ocorreram em massa e por grupos prioritários, de modo semelhante à vacinação na pandemia do Covid-19 (32). Um estudo que avaliou o surgimento de novos anticorpos anti-HLA após a pandemia de H1N1 em pacientes com DRC candidatos a transplante demonstrou que um número significativo de pacientes desenvolveu anticorpos anti-HLA após a vacinação (20).

Poucos estudos verificaram a alteração do padrão de resposta imunológica em pacientes com DRC após o contato com Covid-19. Juskewitch et al.(33) mostraram que pacientes do sexo masculino sem histórico prévio de sensibilização (transfusão ou transplante) desenvolveram anticorpos anti-HLA após a vacinação contra Covid-19. Roll et al,(34) em estudo com dezoito pacientes com DRC hipersensibilizados (cPRA>80%), não observaram alterações ou surgimento de novos antígenos HLA e MFI específicos após Covid-19. Apenas alterações nos valores de cPRA foram observadas, mas segundo os autores, estas alterações não são capazes de causar danos e/ou rejeição em um transplante. O valor de cPRA é derivado de flutuações nas especificidades de anticorpos HLA encontrados nos testes (35)

Durante a pandemia, o foco das pesquisas foi a busca por uma vacina eficaz contra a Covid-19. A vacinação é uma das intervenções mais custo-efetivas e seguras, capaz de proporcionar tanto a proteção individual como a proteção coletiva da população contra infecções (7). No Brasil, apenas quatro vacinas contra a Covid-19 foram autorizadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária para uso durante o auge da pandemia: BNT162b2, cujo insumo farmacêutico ativo biológico é o mRNA, Ad26.COV2.S e CoronaVac (Sinovac/Instituto Butantan), ambas produzidas tecnologia de vírus inativado, e AZD1222 ,

que utiliza tecnologia baseada no vetor viral (36).

Segundo o plano nacional de imunização brasileiro (21), indivíduos com DRC em diálise se enquadram nos grupos com maior risco para agravamento e óbito pela Covid-19, e, portanto, foram classificados em grupo prioritário. Assim, esses pacientes receberam a primeira dose de vacina a partir de maio de 2021. Apesar das quatro vacinas terem sido aprovadas para distribuição no Brasil, os grupos prioritários receberam as vacinas CoronaVac e AZD1222, que foram as primeiras disponibilizadas pelo Ministério da Saúde do Brasil. Uma vez que as pesquisas realizadas em populações europeias e americanas incluíram pacientes imunizados com vacinas de mRNA (37–39), a influência na produção de anticorpos pode acontecer de forma diferente devido às diferentes tecnologias empregadas na produção das vacinas.

Em nosso estudo, 53% das especificidades de SINGLE I e SINGLE II foram significativamente alteradas do momento pré para o momento pós infecção e/ou vacinação pelo Covid-19. Em um estudo com pacientes com DRC e doença cardíaca, foram incluídos 150 participantes, sete apresentaram novo DSA ou aumento de MFI após receberem a vacina; três pacientes sem DSA prévio apresentaram DSA após vacinação e três com DSA prévio apresentaram aumento de MFI ou presença de novas especificidades (38).

Dentre os pacientes que apresentaram alterações significativas na análise individual das especificidades, a maioria é do sexo feminino, e foram imunizados com a vacina AZD1222 (vetor viral) e de acordo com nosso conhecimento, nenhum deles tiveram outros eventos sensibilizantes durante o período analisado. O estudo realizado durante a pandemia de H1N1 em 2009, observou que pacientes com anticorpos anti-HLA prévios poderiam induzir o desenvolvimento de novos anticorpos após a vacinação (20). Outro estudo observou também que pacientes que apresentavam DSA antes do SARS-CoV-2, eram mais propensos a apresentar alterações pós vacinas (38).

Para aqueles que mantiveram os antígenos anti-HLA, foi observado um aumento relativamente significativo em muitos casos. Embora não se trate de um novo antígeno, essa alteração na fluorescência do anticorpo pode potencialmente afetar a resposta a um transplante. Esse achado sugere que mudanças na intensidade da fluorescência dos anticorpos devem ser monitoradas com atenção, pois podem influenciar a compatibilidade e o sucesso dos transplantes.

Uma das limitações do nosso estudo é o desenho retrospectivo, dependente de dados de prontuários, que podem conter dados incompletos ou incorretos devido a erros de entrada, omissões ou falta de atualização; o pequeno número de pacientes incluídos, não sendo representativo para o Brasil. Além disso, não foram avaliados os desfechos de transplante renal após a vacinação e alteração dos anticorpos anti-HLA. Podemos citar também como limitação o tamanho amostral relativamente pequeno. Apesar disso, nosso trabalho tem como impacto positivo ser o primeiro que analisou as respostas imunológicas pós vacinação contra Covid-19 com outros tipos de vacinas em um país com um forte plano de vacinação gratuita para a população.

Em conclusão, não foram observadas alterações nos valores finais de cPRA, porém houve aumento significativo no número de casos de cPRA positivo no momento pós infecção e/ou imunização de pacientes em hemodiálise inscritos na lista nacional de transplantes. Foram observadas a presença de novos anticorpos anti-HLA no momento pós infecção e/ou imunização, como também, alterações significativas nos valores finais de MFI das especificidades, e, embora não se trate de um novo anticorpo anti-HLA, essa alteração na fluorescência do anticorpo pode afetar a resposta a um transplante. Mais estudos são necessários para verificar as alterações de PRA e novos anticorpos anti-HLA de acordo com os diferentes tipos de vacina e sua interferência no resultado do transplante renal.

REFERÊNCIAS

1. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17(3):181–92.
2. Xie J, Ding C, Li J, Wang Y, Guo H, Lu Z, et al. Characteristics of patients with coronavirus disease (COVID-19) confirmed using an IgM-IgG antibody test. *J Med Virol.* 2020;92(10):2004–10.
3. Coronavirus disease (COVID-19) – World Health Organization [Internet]. [citado 31 de agosto de 2024]. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
4. Gao YD, Ding M, Dong X, Zhang JJ, Kursat Azkur A, Azkur D, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy.* 2021;76(2):428–55.
5. Martins W de A, Oliveira GMM de, Brandão AA, Mourilhe-Rocha R, Mesquita ET, Saraiva JFK, et al. Vaccinating Patients with Heart Disease Against COVID-19: The Reasons for Priority. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(2):213–8.
6. Pecly IMD, Azevedo RB, Muxfeldt ES, Botelho BG, Albuquerque GG, Diniz PHP, et al. A review of Covid-19 and acute kidney injury: from pathophysiology to clinical results. *J Bras Nefrol.* 2021;43(4):551–71.
7. Montero DA, Vidal RM, Velasco J, Carreño LJ, Torres JP, Benachi O. MA, et al. Two centuries of vaccination: historical and conceptual approach and future perspectives. *Front Public Health.* 2024;11:1326154.
8. BALLALAI I, BRAVO F (Org.). *Imunização: tudo o que você sempre quis saber.* Rio de Janeiro: RMCOM, 2016.
9. BRASIL MDS. DIRETRIZES CLÍNICAS PARA O CUIDADO AO PACIENTE COM DOENÇA RENAL CRÔNICA – DRC NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE. 2014;
10. Abul k. Abbas; Andrew H. Lichtman; Shiv Pillai. *Imunologia Celular e Molecular.* 6o ed. Elsevier; 2008.

11. Medhasi S, Chantratita N. Human Leukocyte Antigen (HLA) System: Genetics and Association with Bacterial and Viral Infections. Ciccacci C, organizador. *Journal of Immunology Research*. 2022;2022:1–15.
12. Choo SY. The HLA system: genetics, immunology, clinical testing, and clinical implications. *Yonsei Med J*. 2007;48(1):11–23.
13. Erlich HA, Opelz G, Hansen J. HLA DNA typing and transplantation. *Immunity*. 2001;14(4):347–56.
14. Merdin, FA, Koçak, H, Köksoy, S. Determination of the pra positivity percentage in male patients with chronic kidney disease by using flow cytometry technique. *Acta Clin Croat*. 2023; 62:262-269.
15. Park Y, Ko EJ, Chung BH, Yang CW. Kidney transplantation in highly sensitized recipients. *Kidney Res Clin Pract*. 30 de setembro de 2021;40(3):355–70.
16. Dubois V, Perrat G, Assaqa A, Carrie J, Primard Y, Gebuhrer L. Benefits of new methods for detection of anti-HLA class I antibodies. *Transplant Proc*. 2002;34(3):847–9.
17. Scornik JC, Ireland JE, Howard RJ, Pfaff WW. Assessment of the risk for broad sensitization by blood transfusions. *Transplantation*. 1984;37(3):249–53.
18. Mansour I, Messaed C, Azoury M, Klayme S, Naaman R. Panel-reactive antibodies using complement-dependent cytotoxicity, flow cytometry, and ELISA in patients awaiting renal transplantation or transplanted patients: a comparative study. *Transplant Proc*. 2001;33(5):2844–7.
19. Brakemeier S, Schweiger B, Lachmann N, Glander P, Schönemann C, Diekmann F, et al. Immune response to an adjuvanted influenza A H1N1 vaccine (Pandemrix®) in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(1):423–8.
20. Katerinis I, Hadaya K, Duquesnoy R, Ferrari-Lacraz S, Meier S, van Delden C, et al. De novo anti-HLA antibody after pandemic H1N1 and seasonal influenza immunization in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2011;11(8):1727–33.
21. plano-nacional-de-operacionalizacao-da-vacinacao-contr-Covid-19.pdf [Internet]. [citado 2 de setembro de 2024]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt->

br/assuntos/Covid-19/publicacoes-tecnicas/guias-e-planos/plano-nacional-de-operacionalizacao-da-vacinacao-contra-Covid-19.pdf

22. Roll GR, Lunow-Luke T, Braun HJ, Buenaventura O, Mallari M, Stock PG, et al. COVID-19 does not impact HLA antibody profile in a series of waitlisted renal transplant candidates. *Hum Immunol.* 2021;82(8):568–73.
23. Johnson AC, Larsen CP, Gebel H, Bray R. COVID-19 Infection Does Not Alter HLA Antibody Reactivity. *Kidney Int Rep.* 2022;7(10):2279–82.
24. Abu-Khader A, Wang W, Berka M, Galaszkiwicz I, Khan F, Berka N. SARS Cov-2 vaccination induces de novo donor-specific HLA antibodies in a renal transplant patient on waiting list: A case report. *HLA.* 2022;99(1):25–30.
25. Xu Q, Sood P, Helmick D, Lomago JS, Tevar AD, Zeevi A. Positive flow cytometry crossmatch with discrepant antibody testing results following COVID-19 vaccination. *Am J Transplant.* 2021;21(11):3785–9.
26. Abu-Khader A, Hu Q, Kamar F, Galaszkiwicz I, Wang W, Khan F, et al. Low incidence of de novo HLA antibodies after COVID-19 vaccination: A cohort study of patients awaiting kidney transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2023;25(6):e14105.
27. Imhof C, Messchendorp AL, Bungener LB, Hepkema BG, Kho MML, Reinders MEJ, et al. The effect of COVID-19 vaccination on kidney function and HLA antibody formation in patients with end-stage kidney disease and on kidney replacement treatment. *Clin Kidney J.* 2024;17(5):sfae122.
28. Wijtvliet VPWM, Verheyden S, Depreter B, Heylen C, Coeman E, Abrams S, et al. SARS-CoV-2mRNA vaccination is not associated with the induction of anti-HLA or non-HLA antibodies. *Transpl Immunol.* 2022;74:101670.
29. Zahradka I, Petr V, Modos I, Kabrtova K, Slavcev A, Viklicky O. SARS-CoV-2mRNA Vaccination Is Not Associated With the Risk of Allosensitization in Patients Awaiting Kidney Transplantation. *Transplantation.* 2022;106(12):e522–4.

30. Kumar D, Kimball P, Gupta G. COVID-19 vaccine does not alter panel reactive antibody or flow cytometric cross match in kidney transplant candidates. *Transpl Immunol.* 2021;69:101469.
31. Morice A, Charreau B, Neveu B, Brouard S, Soullillou JP, Bonneville M, et al. Cross-reactivity of herpesvirus-specific CD8 T cell lines toward allogeneic class I MHC molecules. *PLoS One.* 2010;5(8):e12120.
32. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Interim guidance on the use of influenza antiviral agents during the 2010-2011 influenza season. 2011. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6001a1.htm>>. Acesso em: 26 out. 2024.
33. Juskewitch JE, Stubbs JR, Gandhi MJ. Elevated Rate of HLA Antibodies in Male COVID-19 Convalescent Plasma Donors. *Mayo Clin Proc.* 2021;96(2):500–2.
34. Roll GR, Lunow-Luke T, Braun HJ, Buenaventura O, Mallari M, Stock PG, et al. COVID-19 does not impact HLA antibody profile in a series of waitlisted renal transplant candidates. *Hum Immunol.* 2021;82(8):568–73.
35. Reed EF, Rao P, Zhang Z, Gebel H, Bray RA, Guleria I, et al. Comprehensive assessment and standardization of solid phase multiplex-bead arrays for the detection of antibodies to HLA. *Am J Transplant.* 2013;13(7):1859–70.
36. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa [Internet]. 2024 [citado 30 de agosto de 2024]. Vacinas. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/vacinas/vacinas>
37. Ragone C, Meola S, Fiorillo PC, Penta R, Auriemma L, Tornesello ML, et al. HLA Does Not Impact on Short-Medium-Term Antibody Response to Preventive Anti-SARS-CoV-2 Vaccine. *Front Immunol.* 2021;12:734689.
38. McCune TR, Bray RA, Baran DA, Toepp AJ, Forte SJ, Gilgannon LT, et al. Development of donor specific antibodies after SARS-CoV-2 vaccination in kidney and heart transplant recipients. *Transpl Immunol.* 2022;75:101722.

39. Roll GR, Bray RA, Cooper M, Eagar TN, Gebel HM, Vranic GM, et al. COVID-19 infection and vaccination rarely impact HLA antibody profile in waitlisted renal transplant candidates- a multicenter cohort. *Hum Immunol.* 2023;84(4):278–85.

MATERIAL SUPLEMENTAR

Tabela S1: Comparação das especificidades do ensaio MIXED entre os momentos pré e pós infecção e/ou imunização (n=77)

Especificidades	MFI momento pré infecção e/ou imunização	MFI momento pós infecção e/ou imunização	P
A1,A29,A69,A80,B18,B45,B50,B55,B8,Bw6,Cw1,Cw2,Cw6,-,Cw7	205,74 (147,42 - 1156,12)	242,97 (159,12 - 901,19)	0,128
A11,A2,A24,A31,B35,B54,B62,B67,Bw6,Cw1,Cw4,Cw7,Cw9,-	169,54 (117,22 - 580,68)	200,15 (141,27 - 517,76)	0,852
A11,A2,A24,A80,B18,B27,B46,B60,Bw4,Bw6,Cw1,Cw10,-,Cw2	187,38 (136,36 - 811,04)	232,43 (152,76 - 716,89)	0,373
A11,A2,A24,A32,B18,B54,B56,B59,B60,B64,Bw4,Bw6,Cw1,Cw10,Cw7,Cw8,-	166,67 (122,25 - 579,11)	222,52 (145,97 - 751,34)	0,511
A11,A2,A33,A74,B51,B52,B72,B73,B76,B78,Bw4,Bw6,Cw10,Cw14,Cw15,Cw16,Cw2,Cw7,-	226,00 (156,25 - 861,86)	245,40 (167,25 - 915,57)	0,087
A1,A11,A2,A30,B13,B46,B57,B75,B82,Bw4,Bw6,Cw10,Cw6,Cw8,-	151,00 (110,75 - 610,50)	184,70 (128,90 - 664,55)	0,965
A25,A33,A68,A74,B37,B42,B58,B63,B65,Bw4,Bw6,Cw14,Cw17,Cw2,Cw7,-,Cw8	168,76 (121,28 - 431,46)	213,64 (141,93 - 487,89)	0,208
A23,A24,A3,A30,A32,B37,B41,B47,B48,B49,B61,Bw4,Bw6,Cw2,Cw6,Cw7,Cw8,-	199,05 (144,37 - 595,25)	252,36 (170,58 - 527,25)	0,709
A26,A3,A66,B47,B52,B7,B71,B72,B81,Bw4,Bw6,Cw12,Cw15,Cw18,Cw2,Cw7,-	192,00 (135,25 - 698,57)	235,38 (157,43 - 598,32)	0,573
A2,A26,A29,A31,A34,A69,B38,B39,B48,B55,B75,Bw4,Bw6,Cw1,Cw4,Cw7,Cw8,-	209,01 (143,25 - 739,49)	236,08 (161,50 - 561,05)	0,232
A25,A29,A30,A36,A74,B13,B42,B44,B7,Bw4,Bw6,Cw16,Cw17,Cw5,Cw6,Cw7,-	170,00 (118,59 - 963,00)	212,40 (140,12 - 792,58)	0,601
A30,A33,A36,B35,B53,B63,B71,B81,Bw4,Bw6,Cw10,Cw14,Cw4,-,Cw8	176,00 (121,00 - 460,12)	221,28 (151,22 - 536,17)	0,396
DP1,DP104,DP2,DP3,DP4,DP40,DQ2,DQ4,DQ5,DQ6,DR1,DR10,DR11,DR16,DR18,DR52,DR53,DR7,-	100,68 (81,18 - 164,34)	118,75 (83,88 - 264,07)	0,744

DP106,DP11,DP17,DP2,DP4,DQ2, DQ5,DQ6,DQ7,DQ8,DR103,DR13 ,DR15,DR17,DR4,DR51,DR52,DR 53,DR7,-	117,50 (92,88 - 351,05)	133,62 (99,32 - 246,73)	0,459
DP1,DP105,DP18,DP2,DP4,DP5,D Q4,DQ5,DQ6,DQ7,DQ8,DQ9,DR1 1,DR12,DR15,DR18,DR4,DR51,D R52,DR53,DR8,-	118,94 (93,55 - 337,53)	130,04 (93,06 - 340,31)	0,580
DP1,DP13,DP14,DP2,DP4,DP5,D Q2,DQ5,DQ7,DQ9,DR11,DR13,D R14,DR15,DR16,DR17,DR51,DR5 2,DR53,DR9,-	92,34 (70,62 - 214,64)	103,85 (75,30 - 201,77)	0,508
DP1,DP3,DP4,DP5,DQ2,DQ4,DQ 5,DQ6,DQ7,DQ8,DR13,DR14,DR 17,DR4,DR52,DR53,DR8,-	101,12 (79,08 - 314,00)	128,46 (80,03 - 344,15)	0,601

Dados expressos em mediana (1º e 3º quartis) ou n(%)

Tabela S2: Comparação das especificidades do ensaio SINGLE I entre os momentos pré e pós infecção e/ou imunização (n=28)

Especificidade	MFI momento pré infecção e/ou imunização	MFI momento pós infecção e/ou imunização	p
A*01:01	55,00 (1,75 - 1.197,00)	48,50 (0,00 - 1.585,50)	0,376
A*02:01	82,00 (0,00 - 5.038,25)	112,50 (0,00 - 2.941,75)	0,039
A*02:03	119,50 (0,00 - 2.422,75)	110,50 (0,00 - 2.474,00)	0,053
A*02:06	85,50 (0,75 - 3.231,25)	62,50 (1,50 - 3.003,50)	0,063
A*03:01	8,00 (0,00 - 267,25)	3,00 (0,00 - 172,00)	0,094
A*11:01	25,00 (0,00 - 80,25)	0,00 (0,00 - 51,75)	0,052
A*11:02	47,00 (0,00 - 154,00)	0,00 (0,00 - 36,00)	0,006
A*23:01	48,00 (0,00 - 5.570,00)	71,50 (0,00 - 4.015,00)	0,050
A*24:02	195,50 (18,75 - 6.270,25)	105,50 (17,00 - 3.931,00)	0,011

A*24:03	153,00 (30,00 - 5.919,00)	117,00 (18,50 - 3.892,75)	0,016
A*25:01	133,00 (0,00 - 6.512,25)	167,50 (0,00 - 5.832,25)	0,011
A*26:01	52,50 (8,25 - 605,50)	53,00 (0,00 - 630,25)	0,026
A*29:01	69,00 (0,00 - 3.568,75)	77,00 (3,25 - 1.693,00)	0,059
B*27:05	293,00 (8,75 - 5.659,25)	307,50 (0,00 - 3.198,00)	0,052
A*29:02	62,50 (21,75 - 3.063,25)	92,50 (11,25 - 1.835,50)	0,254
A*30:01	0,00 (0,00 - 155,00)	18,50 (0,00 - 157,25)	0,260
A*30:02	0,00 (0,00 - 313,00)	25,50 (0,00 - 189,75)	0,732
A*31:01	8,50 (0,00 - 1.219,00)	49,50 (0,00 - 390,50)	0,133
A*32:01	123,00 (0,00 - 2.670,50)	139,00 (0,00 - 7.004,50)	0,023
A*33:01	41,00 (0,00 - 744,25)	58,50 (0,00 - 285,25)	0,183
A*34:01	76,00 (0,00 - 1.961,75)	15,50 (0,00 - 1.129,75)	0,033
A*34:02	3,50 (0,00 - 2.294,75)	28,50 (0,00 - 1.011,75)	0,035
A*36:01	32,50 (0,00 - 125,25)	7,50 (0,00 - 281,50)	0,765
A*43:01	139,50 (1,50 - 1.373,00)	83,50 (0,00 - 715,00)	0,097
A*66:01	74,50 (5,25 - 1.920,75)	52,50 (0,00 - 977,25)	0,006
A*66:02	129,00 (33,00 - 1.779,50)	100,00 (0,00 - 1.210,00)	0,006
A*68:01	0,00 (0,00 - 473,50)	0,00 (0,00 - 426,75)	0,011
A*68:02	53,50 (0,00 - 543,75)	65,50 (0,00 - 1.101,00)	0,131

A*69:01	81,50 (7,75 - 2.972,75)	64,50 (0,00 - 1.808,00)	0,097
A*74:01	14,00 (0,00 - 1.755,75)	26,50 (0,00 - 1.640,00)	0,309
A*80:01	0,00 (0,00 - 448,75)	34,00 (0,00 - 709,00)	0,257
B*07:02	1.359,00 (0,00 - 6.313,00)	1.237,00 (0,00 - 6.039,25)	0,042
B*08:01	202,00 (0,00 - 4.549,25)	158,50 (2,00 - 3.645,00)	0,078
B*13:02	564,50 (52,00 - 6.636,75)	513,50 (26,00 - 4.577,25)	0,028
B*14:01	62,50 (1,50 - 2.806,00)	54,50 (0,00 - 1.561,50)	0,346
B*14:02	67,00 (12,25 - 1.968,75)	68,50 (0,00 - 866,00)	0,346
B*15:01	167,50 (0,00 - 5.740,50)	115,50 (0,00 - 3.867,25)	0,005
B*15:02	270,00 (8,00 - 4.290,50)	228,00 (10,00 - 4.256,00)	0,143
B*15:03	361,50 (0,00 - 5.327,75)	147,00 (0,75 - 3.710,25)	0,003
B*15:10	92,00 (12,50 - 5.158,50)	128,00 (0,00 - 2.439,00)	0,003
B*15:12	2.139,00 (137,25 - 6.809,75)	1.340,00 (0,00 - 6.122,25)	0,026
B*15:13	109,00 (5,25 - 6.766,00)	126,00 (4,25 - 6.792,00)	0,043
B*15:16	141,00 (1,75 - 5.072,25)	61,00 (0,00 - 4.785,50)	0,024
B*18:01	43,50 (0,00 - 2.454,25)	67,50 (0,00 - 1.610,25)	0,156
B*27:08	800,20 (11,00 - 6.452,50)	1.004,50 (0,00 - 5.580,25)	0,107
B*35:01	83,50 (1,25 - 5.620,50)	261,50 (0,50 - 4.012,75)	0,095
B*37:01	171,50 (32,00 - 2.351,50)	154,00 (0,00 - 844,50)	0,092

B*38:01	221,50 (26,75 - 4.770,00)	143,50 (0,00 - 2.763,00)	0,024
B*39:01	217,50 (0,00 - 6.006,75)	44,00 (0,00 - 2.056,50)	0,023
B*40:01	1.302,50 (199,50 - 4.810,00)	1.223,50 (223,50 - 3.172,50)	0,046
B*40:02	1.246,10 (85,50 - 5.170,75)	843,00 (70,25 - 4.270,25)	0,025
B*41:01	1.051,00 (76,50 - 6.165,68)	649,00 (14,00 - 3.012,25)	0,001
B*42:01	413,00 (1,50 - 6.784,25)	247,00 (1,25 - 5.327,75)	0,000
B*44:02	404,50 (60,25 - 4.580,25)	325,50 (0,75 - 4.902,00)	0,374
B*44:03	397,00 (3,00 - 2.875,50)	127,00 (0,00 - 5.380,25)	0,183
B*45:01	1.678,00 (192,75 - 7.829,50)	962,50 (155,25 - 6.227,25)	0,005
B*49:01	374,00 (40,50 - 7.186,00)	364,00 (24,75 - 8.536,00)	0,046
B*47:01	239,00 (35,50 - 2.275,25)	231,50 (2,00 - 1.939,00)	0,374
B*48:01	1.704,00 (94,50 - 4.917,00)	707,00 (56,00 - 2.216,25)	0,000
B*46:01	137,00 (0,00 - 1.136,86)	86,00 (0,00 - 677,25)	0,001
B*50:01	1.221,00 (17,75 - 6.466,50)	987,00 (18,25 - 4.373,50)	0,117
B*51:01	116,50 (21,75 - 4.900,50)	221,00 (0,50 - 5.177,75)	0,110
B*51:02	119,00 (16,00 - 7.134,75)	112,50 (0,00 - 6.343,25)	0,009
B*52:01	217,00 (32,50 - 2.778,00)	220,50 (40,50 - 3.331,50)	0,020
B*53:01	67,50 (4,00 - 7.895,00)	74,00 (0,00 - 6.927,25)	0,100
B*54:01	365,00 (0,00 - 3.103,75)	176,00 (0,00 - 3.329,25)	0,003

B*55:01	214,50 (62,75 - 6.454,50)	211,50 (0,00 - 4.247,50)	0,001
B*56:01	1.062,00 (3,75 - 7.806,75)	507,50 (0,00 - 5.271,50)	0,004
B*57:01	188,00 (27,75 - 3.967,25)	180,00 (2,25 - 5.688,00)	0,128
B*57:03	216,50 (34,50 - 5.436,50)	146,50 (0,00 - 5.157,25)	0,024
B*58:01	93,50 (26,00 - 3.287,75)	97,50 (0,00 - 4.390,00)	0,009
B*59:01	135,50 (71,75 - 5.264,75)	166,50 (2,25 - 5.462,00)	0,037
B*67:01	292,50 (0,00 - 7.096,75)	218,50 (0,00 - 5.510,75)	0,010
B*73:01	314,00 (43,25 - 1.399,50)	219,00 (0,00 - 1.575,75)	0,001
B*78:01	160,00 (13,50 - 4.871,50)	705,50 (11,00 - 4.127,75)	0,326
B*81:01	1.255,00 (34,25 - 6.947,50)	748,50 (11,25 - 4.842,75)	0,000
B*82:01	1.347,00 (106,50 - 6.823,25)	660,00 (0,00 - 4.161,50)	0,005
C*01:02	79,50 (17,50 - 666,50)	28,00 (0,00 - 173,50)	0,003
C*02:02	69,50 (14,00 - 196,25)	33,00 (0,00 - 173,00)	0,533
C*03:02	71,00 (37,25 - 459,59)	30,50 (0,00 - 174,75)	0,002
C*03:03	98,50 (26,00 - 531,50)	50,50 (0,00 - 492,00)	0,003
C*03:04	113,00 (37,75 - 354,50)	27,50 (0,00 - 185,75)	0,002
C*04:01	112,00 (45,75 - 349,25)	32,00 (0,00 - 341,75)	0,218
C*05:01	16,50 (0,00 - 152,50)	0,00 (0,00 - 76,75)	0,500
C*06:02	43,50 (0,00 - 192,25)	0,00 (0,00 - 125,50)	0,170

C*07:02	50,00 (0,00 - 166,75)	22,00 (0,00 - 234,25)	0,412
C*08:01	10,00 (0,00 - 130,00)	3,50 (0,00 - 100,00)	0,737
C*12:03	18,50 (0,00 - 155,50)	12,00 (0,00 - 127,00)	0,170
C*14:02	72,51 (29,25 - 164,50)	35,50 (0,00 - 175,25)	0,037
C*15:02	26,50 (0,00 - 179,75)	0,00 (0,00 - 50,25)	0,007
C*16:01	40,00 (0,00 - 186,50)	18,50 (0,00 - 111,25)	0,324
C*17:01	110,50 (10,50 - 325,06)	8,00 (0,00 - 268,25)	0,183
C*18:02	48,00 (5,50 - 228,75)	13,00 (0,00 - 210,50)	0,076
B*13:01	279,00 (51,25 - 2.685,50)	184,00 (0,00 - 2.751,75)	0,485
B*15:11	169,00 (0,75 - 2.716,75)	94,50 (0,00 - 1.122,00)	0,015
B*40:06	975,90 (87,00 - 4.333,50)	799,50 (110,00 - 4.025,00)	0,889
A*33:03	12,00 (0,00 - 808,00)	21,00 (0,00 - 478,50)	0,251

Dados expressos em mediana (1º e 3º quartis) ou n(%)

Tabela S3: Comparação das especificidades do ensaio SINGLE II entre os momentos pré e pós infecção e/ou imunização (n=19).

Especificidade	MFI momento pré infecção e/ou imunização	MFI momento pós infecção e/ou imunização	p
DRB1*01:01	85,00 (0,00 - 3.259,00)	20,00 (0,00 - 496,00)	0,008
DRB1*01:02	32,00 (0,00 - 2.092,00)	55,00 (0,00 - 817,00)	0,069
DRB1*01:03	117,00 (0,00 - 6.995,00)	109,00 (0,00 - 2.600,00)	0,006

DRB1*03:01	81,00 (0,00 - 3.478,00)	84,00 (0,00 - 1.009,00)	0,002
DRB1*03:02	276,00 (20,00 - 3.260,00)	104,00 (0,00 - 608,00)	0,002
DRB1*04:01	83,00 (0,00 - 3.644,00)	92,00 (0,00 - 2.051,00)	0,011
DRB1*04:02	47,00 (0,00 - 3.500,00)	56,00 (0,00 - 1.994,00)	0,026
DRB1*04:04	1.135,00 (6,00 - 5.528,00)	157,00 (0,00 - 2.230,00)	0,008
DRB1*04:05	835,00 (0,00 - 4.316,00)	69,00 (0,00 - 1.462,00)	0,006
DRB1*07:01	120,00 (0,00 - 7.188,00)	136,00 (0,00 - 4.003,00)	0,061
DRB1*04:03	50,00 (0,00 - 5.087,00)	55,00 (0,00 - 1.212,00)	0,109
DRB1*08:01	157,00 (27,00 - 4.681,00)	71,00 (0,00 - 2.628,00)	0,001
DRB1*09:01	53,00 (0,00 - 8.546,00)	193,00 (0,00 - 4.945,00)	0,124
DRB1*09:02	77,00 (0,00 - 9.942,00)	80,00 (0,00 - 6.636,00)	0,017
DRB1*10:01	89,00 (17,00 - 5.511,00)	58,00 (4,00 - 3.255,00)	0,022
DRB1*11:01	149,00 (0,00 - 3.962,00)	82,00 (0,00 - 2.365,00)	0,004
DRB1*11:04	107,00 (0,00 - 4.668,00)	95,00 (0,00 - 2.735,00)	0,006
DRB1*12:01	94,00 (0,00 - 3.187,00)	56,00 (0,00 - 2.139,00)	0,004
DRB1*12:02	191,00 (10,00 - 6.093,00)	62,00 (12,00 - 2.627,00)	0,02

DRB1*13:01	154,00 (0,00 - 4.187,00)	110,00 (0,00 - 3.332,00)	0,007
DRB1*13:03	140,00 (0,00 - 4.597,00)	86,00 (0,00 - 3.510,00)	0,011
DRB1*14:01	106,00 (3,00 - 5.198,00)	35,00 (0,00 - 3.353,00)	0,001
DRB1*14:02	56,00 (0,00 - 2.595,00)	70,00 (0,00 - 1.601,00)	0,023
DRB1*14:54	39,00 (0,00 - 4.466,00)	19,00 (0,00 - 2.972,00)	0,026
DRB1*15:01	215,00 (2,00 - 3.062,00)	165,00 (0,00 - 2.116,00)	0,191
DRB1*15:02	866,00 (0,00 - 3.578,00)	136,00 (0,00 - 2.020,00)	0,013
DRB1*15:03	127,00 (0,00 - 3.192,00)	108,00 (0,00 - 1.835,00)	0,023
DRB1*16:01	721,00 (0,00 - 5.818,00)	666,00 (2,00 - 4.860,00)	0,019
DRB1*16:02	714,00 (0,00 - 5.979,00)	650,00 (0,00 - 4.860,00)	0,019
DRB3*01:01	382,00 (21,00 - 2.920,00)	56,00 (0,00 - 1.755,00)	0,006
DRB3*02:02	103,00 (0,00 - 4.065,00)	7,00 (0,00 - 3.587,00)	0,015
DRB3*03:01	27,00 (0,00 - 6.597,00)	0,00 (0,00 - 1.509,00)	0,008
DRB4*01:01	25,00 (0,00 - 338,00)	26,00 (0,00 - 198,00)	0,093
DRB4*01:03	33,00 (7,00 - 193,00)	16,00 (0,00 - 125,00)	0,083
DRB5*01:01	143,00 (0,00 - 6.409,00)	129,00 (5,00 - 4.516,00)	0,006

DRB5*02:02	31,00 (0,00 - 1.788,00)	20,00 (0,00 - 820,00)	0,084
DQA1*02:01 - DQB1*02:01	50,00 (0,00 - 3.456,00)	15,00 (0,00 - 1.883,00)	0,039
DQA1*03:01 - DQB1*02:01	64,00 (14,00 - 4.151,00)	30,00 (0,00 - 2.887,00)	0,039
DQA1*04:01, -, DQB1*02:01	112,00 (2,00 - 5.040,00)	122,00 (0,00 - 2.799,00)	0,125
DQA1*05:01, -, DQB1*02:01	117,00 (0,00 - 9.370,00)	94,00 (0,00 - 8.969,00)	0,133
DQA1*02:01, -, DQB1*02:02	83,00 (19,00 - 3.839,00)	10,00 (0,00 - 1.471,00)	0,003
DQA1*02:01, -, DQB1*04:01	309,00 (68,00 - 2.073,00)	232,00 (9,00 - 803,00)	0,01
DQA1*03:03, -, DQB1*04:01	90,00 (35,00 - 5.896,00)	65,00 (0,00 - 3.596,00)	0,098
DQA1*02:01, -, DQB1*04:02	210,00 (25,00 - 1.011,00)	157,00 (9,00 - 1.122,00)	0,078
DQA1*04:01, -, DQB1*04:02	128,00 (28,00 - 4.238,00)	115,00 (0,00 - 3.880,00)	0,381
DQA1*01:01, -, DQB1*05:01	21,00 (0,00 - 88,00)	2,00 (0,00 - 106,00)	0,414
DQA1*01:02, -, DQB1*05:02	23,00 (0,00 - 87,00)	0,00 (0,00 - 27,00)	0,99
DQA1*01:03, -, DQB1*06:01	419,00 (0,00 - 2.643,00)	337,00 (0,00 - 2.987,00)	0,233
DQA1*01:02, -, DQB1*06:02	35,00 (0,00 - 1.173,00)	40,00 (0,00 - 1.324,00)	0,196
DQA1*01:01, -, DQB1*06:02	78,00 (0,00 - 1.386,00)	110,00 (0,00 - 1.434,00)	0,344
DQA1*01:03, -, DQB1*06:03	146,00 (0,00 - 3.630,00)	32,00 (0,00 - 2.532,00)	0,281

DQA1*01:02, -, DQB1*06:04	144,00 (21,00 - 1.451,00)	110,00 (0,00 - 1.144,00)	0,064
DQA1*01:02, -, DQB1*06:09	536,00 (0,00 - 2.716,00)	269,00 (0,00 - 2.716,00)	0,281
DQA1*03:01, -, DQB1*03:01	248,00 (46,00 - 11.965,00)	93,00 (0,00 - 4.833,00)	0,002
DQA1*02:01, -, DQB1*03:01	415,00 (14,00 - 15.006,00)	245,00 (1,00 - 3.591,00)	0,001
DQA1*05:03, -, DQB1*03:01	575,00 (3,00 - 17.631,00)	147,00 (0,00 - 5.762,00)	0,379
DQA1*05:05, -, DQB1*03:01	664,00 (0,00 - 19.375,00)	92,00 (0,00 - 5.659,00)	0,064
DQA1*06:01, -, DQB1*03:01	583,00 (11,00 - 19.106,00)	155,00 (0,00 - 5.425,00)	0,009
DQA1*02:01, -, DQB1*03:02	423,00 (24,00 - 4.546,00)	273,00 (0,00 - 830,00)	0,005
DQA1*03:01, -, DQB1*03:02	155,00 (0,00 - 1.041,00)	48,00 (0,00 - 945,00)	0,012
DQA1*03:02, -, DQB1*03:02	402,00 (0,00 - 5.270,00)	18,00 (0,00 - 1.344,00)	0,109
DQA1*02:01, -, DQB1*03:03	673,00 (17,00 - 5.119,00)	234,00 (0,00 - 1.122,00)	0,003
DQA1*03:01, -, DQB1*03:03	285,00 (23,00 - 4.012,00)	53,00 (0,00 - 710,00)	0,026
DQA1*03:02, -, DQB1*03:03	343,00 (22,00 - 5.490,00)	13,00 (0,00 - 1.453,00)	0,004
DPA1*01:03, -, DPB1*01:01, -	106,00 (23,00 - 301,00)	17,00 (7,00 - 67,00)	0,002
DPA1*02:01, -, DPB1*01:01, -	82,00 (0,00 - 808,00)	132,00 (0,00 - 768,00)	0,683
DPA1*01:03, -, DPB1*02:01, -	7,00 (0,00 - 77,00)	0,00 (0,00 - 36,00)	0,039

DPA1*02:02, -, DPB1*05:01, -	69,00 (2,00 - 277,00)	0,00 (0,00 - 158,00)	0,118
DPA1*01:03, -, DPB1*03:01, -	79,00 (0,00 - 2.015,00)	50,00 (3,00 - 227,00)	0,088
DPA1*01:05, -, DPB1*03:01, -	19,00 (0,00 - 2.198,00)	25,00 (0,00 - 142,00)	0,027
DPA1*02:01, -, DPB1*03:01, -	14,00 (0,00 - 2.408,00)	0,00 (0,00 - 177,00)	0,012
DPA1*01:03, -, DPB1*04:01, -	19,00 (0,00 - 123,00)	4,00 (0,00 - 38,00)	0,055
DPA1*01:03, -, DPB1*04:02, -	0,00 (0,00 - 25,00)	0,00 (0,00 - 9,00)	0,074
DPA1*02:01, -, DPB1*05:01, -	10,00 (3,00 - 69,00)	0,00 (0,00 - 34,00)	0,103
DPA1*02:01, -, DPB1*06:01, -	59,00 (0,00 - 1.867,00)	13,00 (0,00 - 179,00)	0,006
DPA1*01:03, -, DPB1*06:01, -	11,00 (0,00 - 2.004,00)	46,00 (0,00 - 264,00)	0,363
DPA1*02:01, -, DPB1*09:01, -	36,00 (0,00 - 2.299,00)	0,00 (0,00 - 119,00)	0,004
DPA1*02:02, -, DPB1*10:01, -	63,00 (8,00 - 287,00)	11,00 (0,00 - 95,00)	0,002
DPA1*01:03, -, DPB1*11:01, -	21,00 (0,00 - 219,00)	9,00 (0,00 - 71,00)	0,162
DPA1*01:03, -, DPB1*28:01, -	0,00 (0,00 - 138,00)	0,00 (0,00 - 49,00)	0,033
DPA1*02:01 - DPB1*13:01, -	16,00 (0,00 - 98,00)	3,00 (0,00 - 89,00)	0,623
DPA1*02:02, -, DPB1*13:01	5,00 (0,00 - 61,00)	0,00 (0,00 - 34,00)	0,753
DPA1*03:01, -, DPB1*13:01	0,00 (0,00 - 342,00)	18,00 (0,00 - 111,00)	0,807

DPA1*02:01, -, DPB1*14:01	54,00 (0,00 - 869,00)	3,00 (0,00 - 190,00)	0,006
DPA1*02:01, -, DPB1*15:01	32,00 (0,00 - 136,00)	4,00 (0,00 - 55,00)	0,088
DPA1*02:01, -, DPB1*17:01	21,00 (0,00 - 301,00)	10,00 (0,00 - 112,00)	0,035
DPA1*02:01, -, DPB1*18:01	28,00 (7,00 - 57,00)	2,00 (0,00 - 63,00)	0,109
DPA1*01:05, -, DPB1*18:01	0,00 (0,00 - 20,00)	0,00 (0,00 - 21,00)	0,26
DPA1*01:04, -, DPB1*18:01	0,00 (0,00 - 70,00)	9,00 (0,00 - 41,00)	0,285
DPA1*01:03, -, DPB1*19:01	7,00 (0,00 - 558,00)	12,00 (0,00 - 106,00)	0,05
DPA1*03:01, -, DPB1*20:01	17,00 (0,00 - 345,00)	30,00 (0,00 - 113,00)	0,113
DPA1*01:03 - DPB1*23:01	23,00 (0,00 - 65,00)	12,00 (0,00 - 47,00)	0,307
DPA1*01:05 - DPB1*28:01	0,00 (0,00 - 58,00)	0,00 (0,00 - 27,00)	0,075
DPA1*04:01 - DPB1*28:01	12,00 (0,00 - 143,00)	0,00 (0,00 - 50,00)	0,062
DPA1*02:02 - DPB1*11:01	22,00 (0,00 - 172,00)	2,00 (0,00 - 82,00)	0,121

Dados expressos em mediana (1º e 3º quartis) ou n(%)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pelo nosso conhecimento, esse foi o primeiro estudo que avaliou o impacto da vacinação contra COVID-19 com vacinas de tecnologia de vírus inativado ou vetor viral sobre o PRA de pacientes candidatos a transplante renal em hemodiálise.

Não foram observadas alterações nos valores finais de cPRA, porém houve aumento significativo na porcentagem de casos de cPRA positivo no momento pós infecção e/ou imunização. Foram observadas a presença de novos anticorpos anti-HLA no momento pós infecção e/ou imunização, como também, alterações significativas nos valores finais de MFI das especificidades. Apesar disso, não se trata de um novo anticorpo anti-HLA.

Com base em nossos dados e nos outros estudos que também avaliaram alterações no PRA de pacientes candidatos à transplante renal, o risco de desenvolver anticorpos anti-HLA devido à vacinação contra SARS-CoV-2 é baixo.

Portanto, acreditamos que o benefício de ser vacinado supera o risco de desenvolver anticorpos anti-HLA ou não-HLA. A resposta do transplante renal ainda precisa ser mais profundamente avaliada em estudos longitudinais.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A.K.; LICHTMAN A.H.; PILLAI S. **Imunologia: Celular e Molecular**. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2008. 564 p.

ABU-KHADER, A. et al. Low incidence of de novo HLA antibodies after COVID-19 vaccination: A cohort study of patients awaiting kidney transplantation. **Transplant Infectious Disease: An Official Journal of the Transplantation Society**, v. 25, n. 6, p. e14105, dez. 2023. <https://doi.org/10.1111/tid.14105>

ALSHARIF, W.; QURASHI, A. Effectiveness of COVID-19 diagnosis and management tools: A review. **Radiography (London, England: 1995)**, v. 27, n. 2, p. 682–687, maio 2021. <https://doi.org/10.1016/j.radi.2020.09.010>

BALLALAI, I; BRAVO, F. (Org.). **Imunização: tudo o que você sempre quis saber**. Rio de Janeiro: RMCOM, 2016.

BARRETTO, L. P. **Avaliação de mudanças em estado nutricional e composição corporal no desenvolvimento de diabetes mellitus após o transplante renal**. Dissertação de Mestrado - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019. <https://doi.org/10.11606/D.17.2019.tde-12072019-083020>

BASTOS, M. G.; KIRSZTAJN, G. M. Doença renal crônica: importância do diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem interdisciplinar estruturada para melhora do desfecho em pacientes ainda não submetidos à diálise. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 33, p. 93–108, mar. 2011. <https://doi.org/10.1590/S0101-28002011000100013>

BRASIL. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa**. Vacinas – COVID-19. Brasília, DF: Presidência da República, 2021. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/vacinas>>. Acesso em: 06 set 2021.

BRASIL. **PORTARIA Nº 2.600, DE 21 DE OUTUBRO DE 2009**. *Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes*. Brasília, DF: Presidência da República, 2009. Disponível em: <

https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600_21_10_2009.html>. Acesso em: 14 set 2021.

BRASIL. **Central de notificação, captação e distribuição de órgãos estadual**, 2020. Disponível em: <<https://www.gov.br/pt-br/servicos-estaduais/central-de-notificacao-captacao-e-distribuicao-de-orgaos-estadual-1>>. Acesso em: 14 set 2021.

BRASIL. Departamento de Imunizações e Doenças Transmissíveis. Ministério da Saúde: **Plano nacional de Operacionalização da vacinação Contra a COVID-19**. Brasília, DF, 9ed, 2021.

BRASIL. Diretrizes clínicas para o cuidado ao paciente com doença renal crônica-DRC no Sistema Único de Saúde. **Ministério da Saúde**: Secretaria de Atenção à Saúde. 2014; 1:1-37.

CASSIANO, A.C.M. Avaliação do perfil de anticorpos dos pacientes com prova cruzada positiva no hemocentro de ribeirão preto - Monografia. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; 2017.

CASTRO JR, C. G. DE; GREGIANIN, L. J.; BRUNETTO, A. L. Transplante de medula óssea e transplante de sangue de cordão umbilical em pediatria. **Jornal de Pediatria**, v. 77, p. 345–360, out. 2001. <https://doi.org/10.1590/S0021-75572001000500004>

CHOO, S. Y. The HLA system: genetics, immunology, clinical testing, and clinical implications. **Yonsei Medical Journal**, v. 48, n. 1, p. 11–23, 28 fev. 2007. <https://doi.org/10.3349/ymj.2007.48.1.11>

CORDEIRO, E. D. DE O. et al. Qualidade de vida de pessoas receptoras de transplante renal no Amazonas. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 28, p. e3291, 8 jun. 2020. <https://doi.org/10.1590/1518-8345.3775.3291>

CUI, J.; LI, F.; SHI, Z.-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. **Nature Reviews. Microbiology**, v. 17, n. 3, p. 181–192, mar. 2019. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>

DUBOIS, V. et al. Benefits of new methods for detection of anti-HLA class I antibodies. **Transplantation Proceedings**, v. 34, n. 3, p. 847–849, maio 2002. [https://doi.org/10.1016/S0041-1345\(01\)02933-5](https://doi.org/10.1016/S0041-1345(01)02933-5)

ERA-EDTA COUNCIL; ERACODA WORKING GROUP. Chronic kidney disease is a key risk factor for severe COVID-19: a call to action by the ERA-EDTA. **Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association**, v. 36, n. 1, p. 87–94, 1 jan. 2021. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa314>

ERLICH, H. A.; OPELZ, G.; HANSEN, J. HLA DNA typing and transplantation. **Immunity**, v. 14, n. 4, p. 347–356, abr. 2001. [https://doi.org/10.1016/S1074-7613\(01\)00115-7](https://doi.org/10.1016/S1074-7613(01)00115-7)

FARIAS, G. M. DE; MENDONÇA, A. E. O. DE. Comparando a qualidade de vida de pacientes em hemodiálise e pós-transplante renal pelo “WHOQOL-bref”. **REME rev. min. enferm**, p. 574–583, 2009. <https://doi.org/10.35699/reme.v13i4.50505>

GAO, Y.-D. et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. **Allergy**, v. 76, n. 2, p. 428–455, fev. 2021. <https://doi.org/10.1111/all.14657>

GARCIA, C. D.; GARCIA, V.D.; PEREIRA, J. D. (Org). **Manual de Doação e Transplantes: Informações práticas sobre todas as etapas do processo de doação de órgãos e transplante.** / - Porto Alegre: Libretos, 2017.

GARCIA, V. D., et al. O Processo Doação-Transplante. In: GARCIA, C. **Manual de Doação e Transplantes: Informações práticas sobre todas as etapas do processo de doação de órgãos e transplante.** Porto Alegre: Libretos, 2017. p. 19-29.

IMHOF, C. et al. The effect of COVID-19 vaccination on kidney function and HLA antibody formation in patients with end-stage kidney disease and on kidney replacement treatment. **Clinical Kidney Journal**, v. 17, n. 5, p. sfae122, maio 2024. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfae122>

JOHNSON, A. C. et al. COVID-19 Infection Does Not Alter HLA Antibody Reactivity. **Kidney International Reports**, v. 7, n. 10, p. 2279–2282, out. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2022.07.011>

KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic **Kidney Disease** **Kidney International** (2024) 105 (Suppl 4S), S117–S314. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.10.018>

KUMAR, D; KIMBALL, P; GUPTA, G. COVID-19 vaccine does not alter panel reactive antibody or flow cytometric cross match in kidney transplant candidates. **Transplant Immunology**. 2021 Dec;69:101469. <https://doi.org/10.1016/j.trim.2021.101469>

LIEBER, S. R. et al. Effect of panel-reactive antibody in predicting crossmatch selection of cadaveric kidney recipients. **Transplantation Proceedings**, v. 39, n. 2, p. 429–431, mar. 2007. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2007.01.045>

LIU, Y. et al. SARS-CoV-2 Vaccine Development: An Overview and Perspectives. **ACS pharmacology & translational science**, v. 3, n. 5, p. 844–858, 9 out. 2020. <https://doi.org/10.1021/acsptsci.0c00109>

MANSOUR, I. et al. Panel-reactive antibodies using complement-dependent cytotoxicity, flow cytometry, and ELISA in patients awaiting renal transplantation or transplanted patients: a comparative study. **Transplantation Proceedings**, v. 33, n. 5, p. 2844–2847, ago. 2001. [https://doi.org/10.1016/S0041-1345\(01\)02214-X](https://doi.org/10.1016/S0041-1345(01)02214-X)

MARTINS, K. M.; SANTOS, W. L. DOS; ÁLVARES, A. DA C. M. A importância da imunização: revisão integrativa. **Revista de Iniciação Científica e Extensão**, v. 2, n. 2, p. 96–101, 1 fev. 2019.

MARTINS, W. DE A. et al. Vaccinating Patients with Heart Disease Against COVID-19: The Reasons for Priority. **Arquivos Brasileiros De Cardiologia**, v. 116, n. 2, p. 213–218, fev. 2021. <https://doi.org/10.36660/abc.20210012>

MORSCH, C.; VERONESE, F. J. V. DOENÇA RENAL CRÔNICA: DEFINIÇÃO E COMPLICAÇÕES. [s.d.].

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. Chronic Kidney Disease (CKD) Symptoms and causes. Disponível em: <<https://www.kidney.org/atoz/content/about-chronic-kidney-disease>>. Acesso em: 07 set 2021.

OLIVEIRA, E. Os antígenos HLA e a hemoterapia HLA antigens and transfusion therapy. **Acta Scientiarum: Health Sciences**, v. 24, 1 abr. 2002. <https://doi.org/10.4025/actascihealthsci.v24i0.2510>

PECLY, I. M. D. et al. A review of Covid-19 and acute kidney injury: from pathophysiology to clinical results. **Jornal Brasileiro De Nefrologia**, v. 43, n. 4, p. 551–571, 2021. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2020-0204>

PEREIRA, P. M. DE L. et al. Espessura do músculo adutor do polegar para avaliação nutricional de portadores de doença renal crônica em tratamento conservador. **J Bras Nefrol.**, v. 41, n. 1, p. 65–73, 21 mar. 2019. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2018-0122>

QUEIROZ, J. S.; MARQUES, P. F. Gerenciamento de enfermagem no enfrentamento da COVID-19 nos serviços de hemodiálise. **Enfermagem em Foco**, v. 11, n. 1.ESP, 3 ago. 2020. <https://doi.org/10.21675/2357-707X.2020.v11.n1.ESP.3536>

ROLL, G. R. et al. COVID-19 does not impact HLA antibody profile in a series of waitlisted renal transplant candidates. **Human Immunology**, v. 82, n. 8, p. 568–573, ago. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2021.04.002>

SABOYA, R. et al. Transplante de medula óssea com doador familiar parcialmente compatível. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, p. 13–15, maio 2010. <https://doi.org/10.1590/S1516-84842010005000015>

SCORNIK, J. C. et al. Assessment of the risk for broad sensitization by blood transfusions. **Transplantation**, v. 37, n. 3, p. 249–253, mar. 1984. <https://doi.org/10.1097/00007890-198403000-00006>

SINGH, D. et al. Importance of peak PRA in predicting the kidney transplant survival in highly sensitized patients. **Transplantation Proceedings**, v. 35, n. 7, p. 2395–2397, nov. 2003. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2003.08.007>

SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES. **Vacinas**. São Paulo, SP, 2020. Disponível em: <<https://familia.sbim.org.br/vacinas>>. Acesso em: 31 ago 2021.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. **Recomendações da SBN sobre vacinação contra COVID-19 em renais crônicos em diálise**; 2021. Disponível em: <https://www.sbn.org.br/fileadmin/user_upload/2021_noticias/departamento_de_dialise_28012021.pdf>. Acesso em: 10 set 2021.

SOUZA, P. S. D. **Relevância da monitorização dos anticorpos anti-HLA após o transplante renal: estudo clínico e anatomopatológico**. Doutorado em Nefrologia - São Paulo: Universidade de São Paulo, 2009. <https://doi.org/10.11606/T.5.2009.tde-25062009-105922>

TORESAN, R. Avaliação da presença de anticorpos anti-HLA no primeiro ano do transplante renal. Dissertação em Ciências Médicas: Nefrologia., Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2007.

TORRES, M. A.; MORAES, M. E. H. Nomenclatura dos fatores do sistema HLA. **Albert Einstein (São Paulo)**, v. 9, p. 249–251, jun. 2011. <https://doi.org/10.1590/s1679-45082011md1914>

VIEIRA, L. M. F.; EMERY, E.; ANDRIOLO, A. **COVID-19 - Diagnóstico Laboratorial para Clínico**. Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo. São Paulo, 2020. <https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.411>

WIJTVLIET, V. P. W. M. et al. SARS-CoV-2mRNA vaccination is not associated with the induction of anti-HLA or non-HLA antibodies. **Transplant Immunology**, v. 74, p. 101670, out. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.trim.2022.101670>

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Os diferentes tipos de vacinas COVID-19. Disponível em: https://www.who.int/pt/news-room/feature_stories/detail/the-race-for-a-covid-19-vaccine-explained. Acesso em: 31 ago 2021].

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic, Disponível em: <<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>>. Acesso em: 15 ago 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Brazil: Statistics. Disponível em:<<https://www.who.int/countries/bra/>>. Acesso em: 31 ago 2024.

XIE, J. et al. Characteristics of patients with coronavirus disease (COVID-19) confirmed using an IgM-IgG antibody test. **Journal of Medical Virology**, v. 92, n. 10, p. 2004–2010, out. 2020. <https://doi.org/10.1002/jmv.25930>

XU, Q. et al. Positive flow cytometry crossmatch with discrepant antibody testing results following COVID-19 vaccination. **American Journal of Transplantation**, 21(11), 3785–3789. <https://doi.org/10.1111/ajt.16753>

ZAHRADKA, I. et al. SARS-CoV-2mRNA Vaccination Is Not Associated With the Risk of Allosensitization in Patients Awaiting Kidney Transplantation. **Transplantation**, v. 106, n. 12, p. e522–e524, 1 dez. 2022. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000004384>

ANEXO 1



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação de alteração no padrão de reatividade anticórpica de pacientes renais crônicos inscritos na lista de transplantes após imunização ou infecção pelo COVID-19

Pesquisador: BARBARA PEREZ VOGT

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 59305122.1.0000.5152

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina UFU

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.522.810

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas dos documentos Informações Básicas da Pesquisa arquivo "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1909842.pdf" e Projeto Detalhado arquivo "PROJETO_DRC_x_COVID_FINAL.pdf", postados 03/06/2022 e 02/06/2022, respectivamente.

RESUMO

Com o avanço da doença COVID-19, causada pelo novo coronavírus de síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), o número de pessoas contaminadas tem sido cada vez maior. Porém, em pacientes renais essa imunização pode resultar em alterações da resposta imunológica contra antígenos do Sistema de Antígenos Leucocitários Humanos (HLA – Human Leukocyte Antigen) impactando diretamente sobre a efetividade de um possível transplante ou até mesmo comprometer a sobrevida de um enxerto já transplantado. Neste trabalho, painéis de reatividade de anticorpos (PRA) pré e pós infecção pelo SARS-COV-19 (em resposta à uma infecção natural ou à um estímulo vacinal) serão comparados para avaliar a influência da infecção ou vacinação sobre o estado imunológico de pacientes candidatos a transplante renal.

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4131 **E-mail:** cep@propp.ufu.br